





EESTI MAAÜLIKOOL  
Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

**Martin Karindi**

**ÜLEVAADE KOERTE PIIMANÄÄRME  
UUDISMOODUSTISTEST EESTIS**

**AN OVERVIEW OF CANINE MAMMARY NEOPLASMS  
IN ESTONIA**

Loomaarstiõppe lõputöö  
Veterinaarmeditsiini õppekava

Juhendajad: lektor Tõnu Järveots, *DVM, MSc*  
dotsent Tanel Kaart, *PhD*  
veterinaarpatoloog Ivar Blank, *DVM*

Tartu 2017



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------|------------|
| Eesti Maaülikool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               | Magistritöö lühikokkuvõte     |            |
| Kreautzwaldi 1, Tartu 51014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |                               |            |
| Autor: Martin Karindi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               | Õppekava: Veterinaarmeditsiin |            |
| Pealkiri: Ülevaade koerte piimanäärme uudismoodustistest Eestis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |                               |            |
| Lehekülgi: 67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Jooniseid: 27 | Tabeleid: 4                   | Lisasid: 0 |
| Osakond: Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimediitsiini osakond                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                               |            |
| Uurimisvaldkond: Veterinaarpatoloogia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                               |            |
| Juhendajad: lektor Tõnu Järveots, <i>DVM, MSc</i> ; dotsent Tanel Kaart, <i>PhD</i> ;<br>veterinaarpatoloog Ivar Blank, <i>DVM</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                               |            |
| Kaitsmiskoht ja -aasta: Tartu 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                               |            |
| <p>Piimanäärme kasvaja on kõige sagedamini esinevad neoplaasiad emastel koertel, kellel on munasarjad eemaldamata. Piimanäärme vähi tagajärjel sureb hinnanguliselt 20–55% tabandunud koertest. Käesoleva retrospektiivse uurimustöö eesmärgiks on kirjeldada piimanäärme uudismoodustiste esinemissagedust ja kliiniliselt tuvastatavaid riskifaktoreid koertel Eestis. Viie aasta jooksul koguti 192 koeralt kokku 203 proovi, millele Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimediitsiini osakonna patohistoloogia laboris diagnoos pandi. Töös kasutati saadud andmete põhjal statistilise analüüsi teostamiseks programme MS Word 2013 ja R 3.2.3. Kõigist proovidest oli pahaloomulisi 65,5%. Healoomulised tuumorid olid statistiliselt oluliselt väiksema diameetriga kui pahaloomulised (vastavalt 1,4 ja 3,4 cm), <math>p &lt; 0,001</math>. Diagnoosimise hetkel oli koerte keskmiseks vanuseks 9,0 aastat, kusjuures vähiga koerad olid ülejäänutest vanemad (vastavalt 9,2 ja 8,5 aastat), <math>p = 0,011</math>. Uuringusse kaasatud koertest avastati taksidel tugev eelsoodumus piimanäärme moodustiste tekkimisele. Pahaloomulistest kasvajatest esines enim tubulaarset (20 juhtu), tubulopapillaarset (20) ja kompaktset (15) kartsinoomi, healoomulistest kombineeritud adenoomi (15) ja juhadesisest papillaarset (12) adenoomi ning segatüüpi kasvajat (11). Mittekasvajalistest struktuuridest diagnoositi sagedasemalt piimajuhade ektaasiat (6) ja epiteliioosi (4). Üldjuhul olid töö tulemused kooskõlas kirjandusandmetega. Inimeste rinnavähk sarnaneb mitmete tunnuste poolest koerte omale ja selle etioloogia ei ole veel täielikult selge, mistõttu oleksid põhjendatud jätku-uuringud.</p> |               |                               |            |
| Märksõnad: vähk, hüperplaasia, düsplaasia, riskifaktorid, patohistoloogia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                               |            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |                                 |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------|
| Estonian University of Life Sciences<br>Kreautzwaldi 1, Tartu 51014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             | Abstract of Master's Thesis     |               |
| Author: Martin Karindi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             | Speciality: Veterinary Medicine |               |
| Title: An overview of canine mammary neoplasms in Estonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                 |               |
| Pages: 67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Figures: 27 | Tables: 4                       | Appendixes: 0 |
| Department: Department of Basic Veterinary Sciences and Population Medicine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |                                 |               |
| Field of research: Veterinary Pathology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |                                 |               |
| Supervisors: lecturer Tõnu Järveots, <i>DVM, MSc</i> ; docent Tanel Kaart, <i>PhD</i> ; veterinary pathologist Ivar Blank, <i>DVM</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                 |               |
| Place and date: Tartu 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                                 |               |
| <p>Mammary tumors represent the most frequently diagnosed neoplasms in intact female dogs. The reported mortality associated with canine mammary cancer ranges from 20% to 55%. The objective of this retrospective study was to describe the incidence and clinical risk factors of canine mammary tumors in Estonia. During a five-year period 203 samples were collected from 192 dogs and diagnosed at the Department of Basic Veterinary Sciences and Population Medicine, Institute of Veterinary Medicine and Animal Sciences of the Estonian University of Life Sciences. Statistical analysis was performed using MS Excel 2013 and R 3.2.3. The crude incidence of malignant neoplasms was 65.5%. Benign tumors were significantly smaller than malignant ones (1.4 versus 3.4 cm), <math>p &lt; 0.001</math>. The median age of dogs at the time of diagnosis was 9.0 years, with dogs affected by cancer being on average older than the rest (9.2 versus 8.5 years), <math>p = 0.011</math>. A considerably high predisposition to neoplasms of the mammary gland was found in dachshunds. Tubular (20 cases), tubulopapillary (20) and solid (15) carcinoma were among the most frequently confirmed malignant neoplasms followed by benign complex adenomas (15), intraductal papillary adenomas (12) and mixed tumors (11). Duct ectasia (6) and epitheliosis (4) were the most commonly diagnosed nonneoplastic disorders. The results of this survey were generally in accordance with previously conducted studies. Future research is warranted as canine and human mammary tumors share many characteristics and the exact etiology remains unknown.</p> |             |                                 |               |
| Keywords: cancer, hyperplasia, dysplasia, risk factors, histopathology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |                                 |               |

# SISUKORD

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| SISSEJUHATUS .....                                                        | 6  |
| Tänuavaldused .....                                                       | 7  |
| 1. KIRJANDUSE ANALÜÜS .....                                               | 8  |
| 1.1. Piimanäärme olemus ja histoloogiline ehitus .....                    | 8  |
| 1.2. Piimanäärme moodustiste esinemissagedus .....                        | 9  |
| 1.3. Riskifaktorite mõju .....                                            | 10 |
| 1.3.1. Suguhormoonid .....                                                | 10 |
| 1.3.2. Vanus .....                                                        | 11 |
| 1.3.3. Geneetika .....                                                    | 12 |
| 1.3.4. Teised riskifaktorid .....                                         | 12 |
| 1.4. Avastamine ja kliinilised tunnused .....                             | 13 |
| 1.5. Diagnoosimine .....                                                  | 14 |
| 1.5.1. Kujutav diagnostika .....                                          | 14 |
| 1.5.2. Laboruuringud .....                                                | 15 |
| 1.5.3. Peennõelaaspiraati ja biopsia .....                                | 15 |
| 1.5.4. Diferentsiaaldiagnoosid .....                                      | 16 |
| 1.6. Patohistoloogia ja histoloogiline klassifikatsioon .....             | 16 |
| 1.6.1. Pahaloomulised epiteliaalsed neoplaasiad ehk kartsinoomid .....    | 17 |
| 1.6.2. Erilist tüüpi pahaloomulised epiteliaalsed neoplaasiad .....       | 17 |
| 1.6.3. Pahaloomulised mesenhümaalsed neoplaasiad ehk sarkoomid .....      | 17 |
| 1.6.4. Kartsinosarkoom .....                                              | 18 |
| 1.6.5. Healoomulised neoplaasiad .....                                    | 18 |
| 1.6.6. Hüperplaasia/düsplaasia .....                                      | 18 |
| 1.6.7. Nisa neoplaasiad .....                                             | 18 |
| 1.6.8. Nisa hüperplaasia/düsplaasia .....                                 | 19 |
| 1.7. Ravi .....                                                           | 19 |
| 1.7.1. Kirurgiline ravi .....                                             | 19 |
| 1.7.1.1. Ettevalmistus ja anesteesia .....                                | 20 |
| 1.7.1.2. Kirurgiline tehnika .....                                        | 21 |
| 1.7.1.3. Postoperatiivne ravi ja komplikatsioonid .....                   | 21 |
| 1.7.2. Medikamentoosne ravi .....                                         | 22 |
| 1.8. Prognoos .....                                                       | 23 |
| 1.8.1. Kliinilised prognostilised faktorid ja kasvaja raskusaste .....    | 23 |
| 1.8.2. Patohistoloogilised prognostilised faktorid ja kasvaja kraad ..... | 24 |
| 2. MATERJAL JA METOODIKA .....                                            | 25 |
| 2.1. Proovide kogumine .....                                              | 25 |
| 2.2. Patohistoloogiline uuring .....                                      | 25 |
| 2.3. Statistiline analüüs .....                                           | 26 |
| 3. TULEMUSED .....                                                        | 28 |
| 3.1. Uuritud koerte üldkarakteristikud .....                              | 28 |
| 3.2. Diagnoositud moodustistega seotud üldkarakteristikud .....           | 30 |
| 3.3. Moodustise pahaloomulisuse sõltuvus registreeritud näitajatest ..... | 33 |
| 3.4. Koeratõugude võrdlus .....                                           | 39 |
| 4. ARUTELU .....                                                          | 43 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| KOKKUVÕTE .....           | 58 |
| KASUTATUD KIRJANDUS ..... | 60 |
| SUMMARY .....             | 65 |
| Lihtlitsents .....        | 60 |

## SISSEJUHATUS

Vaatamata meditsiini pidevale arengule on kasvajatega patsiendid loomaarstidele igapäevatoos regulaarseks väljakutseks. Olukord ei näita vaibumise märke ning pigem on tegemist järjest aktuaalsema probleemiga (Rivera 2010). Hinnanguliselt sureb vähki veerand üle kahe aasta vanustest koertest (Paoloni, Khanna 2007).

Lemmikloomadesse suhtumise paranemise, eluohtlike infektsioonhaiguste vastu vaktsineerimise sagenemise ja ravivõimaluste laienemise tagajärjel on kasvanud koerte ja kasside keskmine eluiga (Paoloni, Khanna 2007). See omakorda soodustab geriaatriliste patsientide prevaleerumist veterinaarmeditsiinis. Eakate ja keskealiste loomade üheks levinud terviseprobleemiks on erinevat tüüpi tuumorid.

Tõugude lõikes esineb ulatuslik varieeruvus, kuid kokkuvõtlikult võib väita, et emastel koertel, kellel on ovariohüsterektoomia teostamata, moodustavad piimanäärme kasvajakasvaja suurima osa kõigist tuvastatud neoplaasiatest. Arvatakse, et orienteeruvalt pooled neist on pahaloomulised. Samas on tänapäeva ravivõimalused veel võrdlemisi piiratud ning ei ole saavutatud samal tasemel efektiivsust humaanmeditsiiniga. Seetõttu on võimalik riski koerte tervisele vähendada peamiselt ennetamise abil.

Neoplaasiate tekkepõhjuste uurimine annab võimaluse avastada potentsiaalseid ohutegureid. Piimanäärme kasvaja areng on multifaktoriaalse taustaga protsess, mille täpne etioloogia ei ole veel täielikult selge (Rivera 2010). Peamisteks tuvastatud soodustavateks teguriteks peetakse koera keskmisest kõrgemat vanust, tema eksponeeritust endo- ja eksogeensetele suguhormoonidele ning geneetilist tausta (Tumors in... 2017: 723–724). Samas on valdav osa neist veel tõenäoliselt avastamata.

Sarnase kliinilise pildiga võivad koertel piimanäärmes esineda mitukümmend eri vormi neo-, hüper- ja düsplaasiat. Nagu ka teiste uudismoodustiste puhul, pannakse definitiivne diagnoos patohistoloogia alusel. Prognoos sõltub mitmetest faktoritest, millest arvestatav osa on tuvastatavad kliinilise ja histoloogilise uurimise tulemusel.

Erinevates piirkondades piimanäärme kasvajakasvaja kohta tehtud teadustööde tulemused võivad suurel määral varieeruda (Tumors in... 2017: 723). Käesoleva töö eesmärgiks oli Eesti

Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimediitsiini osakonna patohistoloogia laboris viie aasta jooksul diagnoositud koerte piimanäärme uudismoodustiste alusel kirjeldada olukorda Eestis. Selleks teostati statistiline analüüs uurimaks tuumorite esinemissagedust ning seoseid erinevate potentsiaalsete ohutegurite ja kasvajate karakteristika vahel. Saadud tulemusi võrreldi välismaal teostatud analoogsete uuringutega. Varasemalt ei ole sel teemal niivõrd põhjalikku uurimustööd Eestis läbi viidud. Samuti leiti töö käigus eestikeelne vaste tänapäevaseimas klassifikatsioonis leiduvatele piimanäärme neoplaasidele ning lisati ülesvõtted uuringu käigus enimdiagnoositud moodustistest. Tuginedes kirjandusele anti lisaks põgus ülevaade koerte piimanäärme tuumorite esinemisest, diagnoosimisest, ravist ja prognoosist.

## **Tänuavaldused**

Käesoleva lõputöö koordineerimise, motiveerituse ja vastutulelikkuse eest soovin tänada oma juhendajat Tõnu Järveotsa. Ma tänan juhendajat Tanel Kaarti abivalmiduse, nõuannaete ja statistilise andmetöötluse eest. Samuti sooviksin tänada juhendajat Ivar Blanki erialaste teadmiste jagamise, mõistva suhtumise ja asjakohaste tähelepanekute tegemise eest. Ühtlasi avaldan tänu kõigile teistele, kes töö valmimisele samuti nõu või jõuga kaasa aitasid. Viimaks tänan ma südamest oma armastatud abikaasat Mariat ja meie kaheaastast tütart Liinat aja eest, mil nad üksteise lõputöö valmimist segavaid faktoreid neutraliseerisid, ja kaitseväes lasketiirus kasutatavaid kõrvaklappe aja eest, mil see neil nii hästi ei õnnestunud.



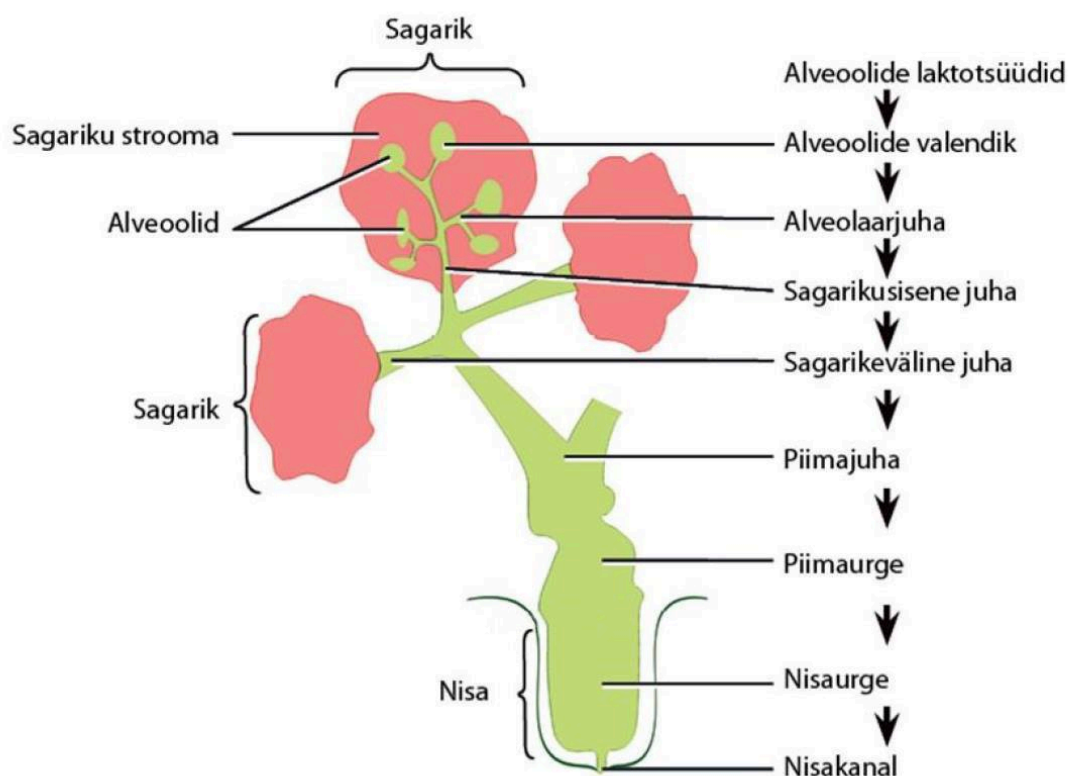
# 1. KIRJANDUSE ANALÜÜS

## 1.1. Piimanäärme olemus ja histoloogiline ehitus

Piimanäärmeks nimetatakse teineteisest eraldatud ühe nisaga näärmete kogumikku, mida on koertel tüüpiliselt kaheksa kuni kaksteist tükki. Reeglina on selleks arvuks kümme. (Ernits, Nahkur 2011) Tegemist on järglaste toitmiseks sekreedina piima tootvate suurte tubulo-alveolaarsete näärmetega, mis on naha apokriinsete näärmete derivaadid (Aunapuu 2016). Emassuguorganite hulka kuuluvate piimanäärmete areng algab looma puberteedi ajal. Tiinuse jooksul arenevad näärmed täielikult välja, poegimisjärgse laktatsioonifaasi ajal on nad funktsionaalselt aktiivsed, pärast mida toimub taandareng. (Tehver *et al.* 2007) Organi talitlus allub hormoonide tsüklilistele muutustele (Aunapuu 2016).

Piimanääre koosneb nisast ja näärmete kehast, millest viimane omakorda stroomast ja parenhüümist. Koertel esineb iga nisa kohta 6–20 nisajuha, millest igaüks on seotud erineva parenhüümse alaosaga. Parenhüümi näol on tegemist piima produtseeriva näärmekoega. Strooma katab sidekoelise moodustisena piimanääret ning tungib rikkalikult näärmekoe vahele, jagades selle sagarateks ning need omakorda sagarikeks. (Ernits, Nahkur 2011) Sagariku moodustavad sekretoorsed lõpposad, mis muutuvad lakteerivas näärmes laia valendikuga alveoolideks, ja nendest väljuvad alveolaarjuhad (Joonis 1). Ümara või pikliku kujuga alveoolide hulk ühes sagarikus küündib 250-ni ning nende seina moodustavad basaalmembraanile kinnitunud laktotsüüdid. Erinevad sagarikud ei pruugi olla samas sekretoorse tsükli faasis, mistõttu võib alveoolide morfoloogia olla lõpposade vahel varieeruv, kuid ühe sagariku puhul peetakse normaalseks nende ühetaolist talitlust ja ehitust. Sagarikes paiknevad sama basaalmembraani all ka müoepiteliaalsed rakud, mille abil surutakse piim täitunud alveoolide valendikust viimajuhade süsteemi. Alveoolid kinnituvad ühe- kuni kolmekaupa kitsaste alveolaarjuhade külge, mis juhivad sekreedi kuupepiteeliga kaetud sagarikusisestesse juhadesse, mis omakorda suubuvad kõrgprismaatilise epiteeliga vooderdatud sagarikevälistesse juhadesse. Viimased on omakorda ühenduses kahekordse prismaatilise epiteeliga kaetud suurte piimajuhadega. Igal sagaral on oma piimajuha, mis muutub laienedes kahekihilise prismaatilise epiteeliga kaetud piimaurkeks. Need liituvad nisaurgetega, mille kaudu jõuab piim nisakanalisse, kust edasi on võimaldatud selle

väljutamine. (Aunapuu 2016) Igal nisasuudmel on oma sulgurlihas ning samuti esineb iga nisa kohta kogu nisatippu hõlmav üldsinkter (Ernits, Nahkur 2011). Urgete kahekihiline epiteel läheb nisakanalis üle mitmekihiliseks sarvestunud lameepiteeliks. Piimanäärmete taandarengu käigus toimub organi suuruse ja sekretsiooni vähenemine. Väiksemaks muutuvad alveoolid ning neid vooderdavad rakud ja oluliselt suureneb sagarikusisese ja ka sagarikevahelise sidekoe hulk. (Aunapuu 2016) Kirjeldatud involutsioon toimub ka isendi vananedes ning näärmekude asendub enamasti side- ja rasvkoega (Ernits, Nahkur 2011).



**Joonis 1.** Piimanäärme sagarik (Aunapuu 2016, muudetud)

## 1.2. Piimanäärme moodustiste esinemissagedus

Piimanäärme neoplaasiad on levinud kasvajatüübiks koertel, kassidel ja ka inimestel, kuid valdaval osal teistest loomaliikidest näeb neid suhteliselt harva (Tumors in... 2017: 723). Tegemist on steriliseerimata emaste koerte kõige sagedamini esinevate kasvajatega, kuid üksikutel juhtudel võib neid leida ka isasloomadel (Moe 2001). Viimastel on orienteeruvalt 62 korda väiksem tõenäosus piimanäärme neoplaasia tekkimisele ning harvaesinevad

moodustised on peamiselt healoomulised (Saba *et al.* 2007). Erinevate uuringute tulemused on sõltuvuses piirkondadest ning seal praktiseerivate veterinaaride tavadest. Näiteks maades, kus on laialdaselt levinud ovariohüsterektoomia teostamine noores eas loomadel, on seda tüüpi kasvaja esinemisprotsent oluliselt väiksem võrreldes liigikaaslastega teistes riikides, kel on munasarjad eemaldamata. (Tumors in... 2017: 723) See on seotud asjaoluga, et emassuguhormoonidel on arvestatav mõju piimanäärme uudismoodustiste arengule (Small Animal... 2013: 809–810). Samuti on leitud mitmeid teisi faktoreid, mis võivad mõjutada neoplaasiate teket. Näiteks on võimalik rääkida eelsoodumusest või vastupidi madalast riskitasemest teatud tõugude puhul. Tihti on suurel määral varieeruvad erinevas geograafilises piirkonnas ning erinevaid meetodeid kasutades läbi viidud uuringute tulemused. (BSAVA Manual... 2011: 237) Keeruline on hinnata hea- ja pahaloomuliste tuumorite osakaalu kõigist uudismoodustistest. Valdavas osas teadustöodes on pahaloomulisi kasvaid 20–80% kõigist uuritud moodustistest. Tegemist on väga laia vahemikuga, mis võib sõltuda mitmest asjaolust – lisaks piirkonna veterinaarsetele tavadele ka näiteks patoloogi kogenematusel või mõnest muust tegurist. (Tumors in... 2017: 723) Reeglina hinnatakse koerte piimanäärme hea- ja pahaloomuliste neoplaasiate esinemissagedust ligikaudu võrreldes (BSAVA Manual... 2011: 237). Kindel on see, et piimanäärme kasvaja areng on multifaktoriaalne protsess, mille täpne etioloogia ei ole veel täielikult selge (Rivera 2010).

### **1.3. Riskifaktorite mõju**

Vanust, suguhormoonide mõju ning geneetilist tausta peetakse peamisteks soodustavateks teguriteks. Nende kolme seost kasvaja tekkega on analüüsitud ka põhjalikumalt. Samuti on oluline lühidalt ära mainida kehamassiindeksi ja toitumise rolli patogeneesis. (Tumors in... 2017: 723–724)

#### **1.3.1. Suguhormoonid**

Koertel, kellel on munasarjad kirurgiliselt eemaldatud enne esimest östrust, esineb vaid 0,5% suurune risk piimanäärme tuumorite tekkele elu jooksul (Schneider *et al.* 1969). Nimetatud operatsiooni mõju kasvaja tekke ärahoidmiseks kahaneb hüppeliselt iga järgneva östrusega ning valdavalt ollakse üksmeelel, et ovariohüsterektoomia teostamine vähemalt nelja aastasel koeral ei oma enam kasutegurit selles aspektis (Misdorp 1998). Originaalse uuringu järgi tõuseb risk pärast esimest östrust 8 ning pärast teist 26% suuruseks ja hilisem

ovariohüsterektoomia märkimisväärselt olulisel määral neoplaasiate tekke tõenäosust ei mõjuta (Schneider *et al.* 1969). Üldjuhul arvatakse, et steriliseerimise mõningane tuumorivastane efekt ilmneb ainult siis, kui operatsioon on teostatud enne koera kahe ja poole aasta vanuseks saamist (Sonnenschein *et al.* 1991). On erinevaid seisukohti plaanilise ovariohüsterektoomia otstarbekuse kohta, aga reeglina ollakse üksmeelel, et piimanäärme kasvajate tekke riski minimaliseerimiseks tuleks operatsioon teostada juba enne esimest östrust (Withrow and... 2013: 538). Varasemate uuringute tulemusena ei ole avastatud olulist seost nimetatud neoplaasiate tekke ja täiskasvanud koera füsioloogilise suguhormoonide kõikumise (näiteks tiinuse või ebatüüpilise esinemise korral) vahel (Schneider *et al.* 1969). Seda arvesse võttes on tõenäoline, et munasarja hormoonid avaldavad tuumorite tekkimise riski suhtes pöördumatu mõju piimanäärmete välja arenemise perioodil koera puberteedi ajal või nooruses (Withrow and... 2013: 538).

Piimanäärme kasvajate riski mõjutavad ka eksogeenselt manustatavad suguhormoonid (Stovring *et al.* 1997). Selline toime on nii progestiinidel kui ka östrogeenidel. Mitmetes uurimistöödes on analüüsitud nimetatud hormoonide kasutamise ja piimanäärme neoplaasiate esinemise vahelisi seoseid (Withrow and... 2013: 539). Üldjoontes on jõutud järeldusele, et pikaajaline madalas doosis progestiinide manustamine tõstab pigem healoomuliste kasvajate riski ning östrogeenide ja progestiinide kombineerimise tulemusena tõuseb ennekõike vähi tekke tõenäosus (Tumors in... 2017: 724). Lisaks võib väita, et hormoonide kasutamise tõttu ilmnevad esimesed uudismoodustised keskmisest noorematel koertel (Withrow and... 2013: 539).

### **1.3.2. Vanus**

Reeglina diagnoositakse piimanäärme kasvajaid keskealistel või eakatel koertel (Benavente *et al.* 2016). Vähem kui viie aasta vanustel koertel võib neid esineda, aga seda ülimalt harva (Withrow and... 2013: 538). Pahaloolumulised tuumorid avastatakse tavaliselt vanematel koertel, kelle vanus on keskmiselt 11–13 aastat ning healoomulised pigem keskealistel, vanusega 7–9 eluaastat (Sorenmo *et al.* 2009). Lisaks on tõestust saanud seos erinevate tõugude keskmise elueaga – suuremate koeratõugude esindajate keskmine eluiga on üldjuhul lühem ja neil tekivad kasvajad varasemas eas võrreldes väiksemate koertega (Egenvall *et al.* 2005).

### 1.3.3. Geneetika

Piimanäärme kasvajakasvaja esinevad sagedamini väiksematel puhtatõulistel koertel (Tumors in... 2017: 724). Kõrgema riskitasemega väiksemad koeratõud on näiteks puudel, taks, Yorkshire'i terjer, Malta koer ja kokkerspanjelid. Samuti võib siinkohal suuremate tõugude esindajatest välja tuua inglise springerspanjelid, inglise setterid, saksa lambakoerad ning pointerid. (Kirk's Current... 2014: 375) Erinevate uuringute baasil on välja tulnud, et riskirühma kuuluvate koeratõugude varieeruvus on sõltuvuses geograafilisest piirkonnast (Egenvall *et al.* 2005). Näiteks Euroopa ning Ameerika Ühendriikide raportid erinevad üksteisest teatud tõugude osas suurel määral. Skandinaavia uuringute järgi loetakse bokserit kõrge riskitasemega koeratõuks, aga seevastu viitavad Pennsylvania ülikoolis kogutud andmed sel tõul vastupidiselt vähenenud tõenäosust piimanäärme kasvajakasvaja väljakujunemiseks. (Withrow and... 2013: 539) Ühe tõu erinevatel liinidel võib tuumorite esinemissagedus varieeruda olulisel määral – seda demonstreeriti lisaks eelnevalt nimetatule ka beagle'itel eraldiseisvas uurimustöös (Schafer *et al.* 1998). Koerte neoplaasiad (seehulgas piimanäärme kasvajakasvaja) sarnanevad mitmete tunnuste poolest inimeste omadele – analoogsed on näiteks kasvajakasvaja histoloogiline pilt, bioloogia, vastus konventsionaalsele ravile ning ka geneetika (Uva *et al.* 2009). Seetõttu on hakatud koertel viimasel ajal intensiivsemalt uurima neid geenimutatsioone, millel on juba tõestatud oluline seos naistel elu jooksul esinenud uudismoodustistega (BSAVA Manual... 2011: 239). Siiaamaani on tulemused olnud võrdlemisi varieeruvad ning pigem on hüpoteesid tõestust saanud vaid mõne konkreetse tõu korral, mis ei pruugi kehtida teiste sama liigi esindajate puhul (Rivera *et al.* 2009). Selge on aga see, et geneetikas on kasvajakasvaja väljakujunemisel arvestatav roll ning selleteemaliste uurimustöödega kahtlemata jätkatakse, et mõista paremini tuumorite olemust ning seeläbi arendada tulevikus tõhusamaid ravivõimalusi (Rivera 2010).

### 1.3.4. Teised riskifaktorid

Arvatakse, et puberteediea kehakaal võib osaliselt määrata piimanäärme kasvajakasvaja esinemise tõenäosust täiskasvanueas. Alakaalulisus 9–12 kuu vanustel koertel vähendab nimetatud riski. (Sonnenschein *et al.* 1991) Samuti esinevad piimanäärmete neoplaasiad sagedamini koertel, kes on noores eas olnud ülekaalulised, leitud on seos ka toitumisega. Nimelt loetakse lisaks ülekaalule soodustavaks faktoriks ka rohke punase liha tarbimist. (Perez-Alenza *et al.* 1998) On võimalik, et ülekaalu tagajärjel väheneb organismis suguhormoone siduva

globuliini kontsentratsioon, mille tagajärjel tõuseb östrogeeni tase. Samuti leidub rasvkoos ensüüm aromataas, mis osaleb östrogeeni sünteesis androgeenidest – suurenenud rasvkoos hulk tõstab östrogeeni produktsiooni. (Cleary *et al.* 2010) Teadustöö hulk sellel teemal on võrdlemisi vähene, kuid kehakaalul ja dieedil arvatakse üldjuhul olevat nõrgem piimanäärme kasvajaid soodustav toime võrreldes eelnevalt mainitud vanuse, suguhormoonide ja geneetika mõjuga (Withrow and... 2013: 538).

#### **1.4. Avastamine ja kliinilised tunnused**

Piimanäärme neoplaasiate tuvastamine ei ole tavaliselt keeruline, kuid vajab koera põhjalikku kliinilist ülevaatus (Small Animal... 2013: 811). Veterinaaril on alati oluline piimanäärmed hoolikalt läbi palpeerida ka siis, kui kliinikusse pöördumise põhjuseks on mõni muu kaebus, et välistada mõõdult väikese moodustise tähelepanuta jätmise. Erilist tähelepanu vajavad riskirühma kuuluvad loomad. (Withrow and... 2013: 540) Kõige sagedamini on tabandunud üks või mitu kahest paarist kaudaalsematest imetitest, kus näärmed on reeglina suuremad (Sorenmo *et al.* 2009). Samas ei ole kõik uuringud samale järeldusele jõudnud (Kirk's Current... 2014: 375). Juhul, kui avastatakse muutus piimanäärmes, tuleks põhjalikumalt uurida ka regionaalseid lümfisõlmi (BSAVA Manual... 2011: 240). Võrdlemisi hiljutise uuringu autorid leidsid, et orienteeruvalt kuni 70%-l steriliseerimata emastest koertest on avastamise hetkel piimanäärmetes juba mitu moodustist (Sorenmo *et al.* 2009). Mitme neoplaasia esinemisel on oluline neid käsitleda eraldiseisvate protsessidena (Rivera 2010). Uudismoodustise esmase märkamise hetkel võivad selle mõõtmised, koerte sümptomid ning haiguse staadium suurel määral varieeruda. Siiski on protsessid enamusel juhtudest selgelt piiritletud, veel metastaseerumata, ja puuduvad süsteemse haiguse tunnused (Tumors in... 2017: 723–724). Uudismoodustised võivad olla väga erineva suurusega, kusjuures healoomulised on pahaloomulistest keskmiselt oluliselt väiksema diameetriga (Sorenmo *et al.* 2009). Peamiselt on neoplaasiad kergelt liigutatavad, kuid osa on neist kinnitunud ka alumiste kudede ehk lihaste või fastsiate külge. Konsistentsilt eristatakse tihkeid ja tsüstjaid masse. Moodustised võivad olla kaetud naha ja karvastikuga, samas esineb teatud juhtudel ka karvakadu ja haavandumist. (Small Animal... 2013: 811) Vahetevahel pöördatakse loomaga arsti poole haiguse hilises staadiumis seoses hingamisraskuste või lonkamisega tulenevalt metastaasidest vastavalt kopsudes või luudes. Vähi olemasolu korral võib palpeeritavaid muutusi leida ka lümfisõlmedest. (Withrow and... 2013: 540–541)

Üks võrdlemisi haruldane, aga samas kliiniliselt oluline ja teistest erinev piimanäärme kasvaja on põletikuline kartsinoom, mille korral võivad näärmed olla difuusselt turses, kõrgema temperatuuriga ja valulikud (BSAVA Manual... 2011: 240). Tihti on normaalse ja ebanormaalse koe piir raskesti eristatav, mistõttu ei pruugi kliiniline pilt olulisel määral erineda mastiidist või raskekujulisest dermatiidist (Marconato *et al.* 2009). Samuti võivad haaratud olla regionaalsed lümfisõlmed, seepärast tuleb hoolikalt läbi palpeerida kaenla- ja kubemelümfisõlmed ja soovituslikult teostada sublumbaarse suurenemise suhtes rektaalne uuring (Small Animal... 2013: 811). Põletikulise kartsinoomi puhul on tavaline koera nõrkus, anoreksia, kaalukadu ning valu kahjustatud näärmete piirkonnas ja jäsemetes (Marconato *et al.* 2009).

## **1.5. Diagnoosimine**

Tulenevalt metastaseerumise riskist on oluline enne raviplaani kinnitamist tuvastada, millise muutusega on tegu. Pahaloomulise kasvaja korral on oluline välja selgitada staadium. (Perez-Alenza *et al.* 2000) Selleks tuleks lisaks varasemalt mainitud põhjalikule kliinilisele ülevaatusle teostada baasuuringud (BSAVA Manual... 2011: 240). Need hõlmavad endas kolmes vaates röntgenülesvõtteid koera rinnaõõnest uurimaks kopsukudet võimalike siirete suhtes, nii hematoloogilist kui ka biokeemilist vereproovi ning peennõelaaspiraati regionaalsetest lümfisõlmedest isegi siis, kui need on palpatsioonil patoloogilise leiuta (Withrow and... 2013: 540–541). Muude kliiniliste kõrvalekallete korral, nagu näiteks jäsemete turse või lonkamine, tuleks analüüsida nende probleemide põhjuseid ning võimalikku seost leitud uudismoodustisega (Small Animal... 2013: 811). Lõplik diagnoos pannakse histoloogilise uuringu alusel, mis tehakse moodustisest eelistatult pärast selle täielikku kirurgilist eemaldamist (Rivera 2010).

### **1.5.1. Kujutav diagnostika**

Pahaloomuliste piimanäärme kasvajate puhul esinevad rinnaõõnes metastaasid diagnoosimise hetkel orienteeruvalt 25–50% koertest (Small Animal... 2013: 811). Siiski ei pruugi röntgen olla piisav väiksemate noodulite märkamiseks. Ollakse seisukohal, et praktikas avastatakse siirded kõige varem alles siis, kui nende suurus on vähemalt seitse kuni üheksa millimeetrit. (Textbook of... 2013: 621) Neoplaasiate korral, mis on seotud kaudaal-

semate imetitega, võib teostada lateraalse röntgenülesvõtte kõhuõõnest hindamaks sub-lumbaarseid lümfisõlmi suurenemise suhtes (Small Animal... 2013: 811). Ultraheliuuring kõhuõõnest on näidustatud regionaalsete lümfisõlmede haaratuse kahtluse korral või siis, kui on leitud vereproovidest normist kõrvalekaldeid, mis võivad viidata kasvajale või muudele patoloogiatele kõhuõõnes (Withrow and... 2013: 541). Kujutavast diagnostikast võimaldaks täpsemalt patsiendi olukorda hinnata kompuutertomograafia (Otoni *et al.* 2010). Tulenevalt tehnika saadavusest, protseduuride maksumusest ja üldanesteesia vajadusest ei leia see siiski kõigi patsientide puhul rakendust (Withrow and... 2013: 541).

### **1.5.2. Laboruuringud**

Piimanäärme kasvajatega ei kaasne spetsiifilisi muutusi verepildis, kuid need on siiski vajalikud, et tuvastada kaasuvat paraneoplastilist sündroomi või muud ravivõimalusi piiravat haigust. Uriinianalüüsi loetakse soovituslikuks uuringuks. (BSAVA Manual... 2011: 240) Heaks tavaks on kõigil eakamatel patsientidel teostada vereuuring enne anesteesias protseduuri, et avastada võimalikke subkliinilisi organite funktsioonihäireid (Hughes 2008).

### **1.5.3. Peennõelaaspiraadi ja biopsia**

Oluline on meeles pidada, et reeglina metastaseeruvad kartsinoomid lümfiteid pidi ning sarkoomid veresoonte kaudu (Tumors in... 2017: 727). FNA ehk peennõelaaspiraadi tsütoloogiline uurimine kasvajakude esinemise suhtes regionaalsetest lümfisõlmedest võimaldab täpsemalt määrata haiguse raskusastet (Small Animal... 2013: 811). Üldistatult jõuab lümf kolmest kraniaalsemast paarist piimanäärmetest kaenlalümfisõlmedesse ja kahest kaudaalsemast kubemelümfisõlmedesse (Small Animal... 2013: 812). Tegelikult on lümfi liikumine palju keerulisem ja varieerub indiviiditi (Pereira *et al.* 2008). Lisaks suureneb neoplaasiate korral lümfiteede anastomoseerumine, mis tingib selle veelgi ettearvamatuma liikumise (Pereira *et al.* 2003). Kokkuvõttes esineb arvestatav risk, et metastaseerumise korral jäävad kasvajakud lümfisõlmedest sel moel uurides avastamata. Siiski on FNA võtmine kaasaegsemate meetodite puudumise korral näidustatud. (Tuohy *et al.* 2009) On alust arvata, et rohkem kui kuus kuud esinenud pahaloomuline kasvaja on tõenäoliselt metastaseerunud (Chang *et al.* 2005). Informatiivne võib olla peennõelaaspiraadi võtmine ka tuvastatud uudismoodustisest, et eristada põletikulist, hüperplastilist ning hea- või pahaloomulist kasvajat protsessi (Sangha *et al.* 2011). Mitme moodustise korral tuleks



uurida neid kõiki, sest tegu võib olla erinevat tüüpi muutustega (Sorenmo *et al.* 2009). Patotsütoloogiat ei loeta siiski täielikult usaldusväärseks võrreldes üldjuhul definitiivset diagnoosi võimaldava patohistoloogiaga (Tumors in... 2017: 733). On väidetud, et sarnasele tulemusele jõutakse umbes 70–90%-l juhtudest (Cassali *et al.* 2007). Seega võib tegemist olla väärtusliku informatsiooniga, seda enam, et piimanäärme vähi tsütoloogilise diagnoosi sensitiivsuseks ja spetsiifilisuseks peetakse vastavalt 88 ja 96% (Simon *et al.* 2009). Samas on mitmed autorid nimetatud protsentide suhtes pessimistlikumal seisukohal ja väidavad, et maliigsus õnnestub ära tunda orienteeruvalt vaid ühel korral viiest (Tumors in... 2017: 733).

Täpsemat preoperatiivset diagnoosi võimaldaks bioptaadi võtmine. Tavapraksises eelistatakse tihti biopsiale esimese valikuna vähem traumeerivat peennõelaaspiraati, sest tegemist on tehniliselt lihtsama ja kiiremini teostatava protseduuriga. (Withrow and... 2013: 143). Biopsia on näidustatud, kui soovitakse kinnitada põletikulist kartsinoomi, mille puhul on patohistoloogiliselt iseloomulik naha lümfisoonete haaratus (Perez-Anenza *et al.* 2001).

#### **1.5.4. Diferentsiaaldiagnoosid**

Sagedamini esinevateks diferentsiaaldiagnoosideks on sarnast kliinilist pilti andvad nahakasvajad, granuloomid, mastiit, aga ka piimajuhade laienemine ning võõrkehad (Small Animal... 2013: 811).

### **1.6. Patohistoloogia ja histoloogiline klassifikatsioon**

Uudismoodustise puhul definitiivse diagnoosini jõudmiseks on vaja selle histoloogilist uuringut, mida on võimalik teostada pärast moodustise kirurgilist eemaldamist. Korrektse diagnoosi abil on võimalik haiguse kulgu täpsemalt prognoosida. (Holland-Frei... 2010: 475) Aastatel 1974 ja 1999 anti välja koerte ja kasside piimanäärme tuumorite klassifikatsioonid eristamaks kasvajaliike üksteisest. Sellest ajast saati on kirjeldatud mitmeid uusi koerte piimanäärme neoplaasiate alatüüpe, mistõttu publitseeriti aastal 2011 uus süsteem nimetatud moodustiste liigitamiseks. Selle alusel on erinevad võimalikud patoloogilised struktuurid koerte piimanäärmetes ära jaotatud kaheksa alarühma vahel. (Goldschmidt *et al.* 2011)

### 1.6.1. Pahaloomulised epiteliaalsed neoplaasiad ehk kartsinoomid

Tegemist on suurima grupiga. Siia kuuluvad näiteks *in situ* kartsinoom (*in situ carcinoma*) ja lihtsa kartsinoomi (*simple carcinoma*) neli alatüüpi, milleks on kribriiformne (*cribriform carcinoma*), tubulaarne (*tubular carcinoma*), tubulopapillaarne (*tubulopapillary carcinoma*) ja tsüstjas-papillaarne kartsinoom (*cystic-papillary carcinoma*). Samuti loetakse siia kategooriasse mikropapillaarne invasiivne kartsinoom (*micropapillary invasive carcinoma*), kompaktne kartsinoom (*solid carcinoma*), komedokartsinoom (*comedocarcinoma*), anaplastiline kartsinoom (*anaplastic carcinoma*) ning ka healoomulisest kasvajast arenev kartsinoom (*carcinoma arising in a complex adenoma/mixed tumor*). Nimekirja kuuluvad veel piimajuhade kartsinoom (*ductal carcinoma*), juhadesisene papillaarne kartsinoom (*intraductal papillary carcinoma*), kombineeritud kartsinoom (*complex-type carcinoma*), segatüüpi kartsinoom (*mixed-type carcinoma*) ja selle lõpetab kartsinoom koos pahaloomulise müoepitelioomiga (*carcinoma and malignant myoepithelioma*). (Goldschmidt *et al.* 2011)

### 1.6.2. Erilist tüüpi pahaloomulised epiteliaalsed neoplaasiad

Alarühma kuuluvad mutsiinosne kartsinoom (*mucinous carcinoma*), lamerakuline kartsinoom (*squamous cell carcinoma*), adeno-lamerakuline kartsinoom (*adenosquamous carcinoma*) ning lipiidide-rikas kartsinoom (*lipid-rich carcinoma*). Ka spindeloidse kartsinoomi (*spindle cell carcinoma*) kolm alavormi, milleks on pahaloomuline müoepitelioom (*malignant myoepithelioma*), lamerakuline spindeloidne kartsinoom (*squamous cell carcinoma–spindle cell variant*) ja spindeloidrakuline kartsinoom (*carcinoma–spindle cell variant*), liigitatakse eripäraste kartsinoomide alla. Samuti loetakse selle grupi liikmeks võrdlemisi harvaesinev kuid kliinilise meditsiini seisukohast oluline põletikuline kartsinoom (*inflammatory carcinoma*). (Goldschmidt *et al.* 2011)

### 1.6.3. Pahaloomulised mesenhümaalsed neoplaasiad ehk sarkoomid

Võrreldes kartsinoomidega esinevad piimanäärmekoes sarkoomid suhteliselt harva. Nende hulka kuuluvad kaasaegseima klassifikatsiooni alusel osteosarkoom (*osteosarcoma*), kondrosarkoom (*chondrosarcoma*), fibrosarkoom (*fibrosarcoma*) ja hemangiosarkoom (*hemangiosarcoma*). Samuti ei ole välistatud ka mõningate teiste sarkoomide siirded. (Goldschmidt *et al.* 2011)

#### 1.6.4. Kartsinosarkoom

Kartsinosarkoomi (*carcinosarcoma*) käsitletakse eraldiseisvana. Võrdlemisi harvaesinevat neoplaasiat iseloomustavad histoloogiliselt nii kartsinoomile kui ka sarkoomile viitavad tunnused. (Goldschmidt *et al.* 2011)

#### 1.6.5. Healoomulised neoplaasiad

Healoomuliste neoplaasiate alla liigitatakse lihtne adenoom (*simple adenoma*), juhadesisene papillaarne adenoom (*intraductal papillary adenoma*) ja fibroadenoom (*fibroadenoma*). Lisaks diagnoositakse koertel piimajuhade adenoomi (*ductal adenoma*), mille puhul eristatakse omakorda lamerakulise diferentseerumisega adenoomi (*ductal adenoma with squamous differentiation*) alavormi. Ka healoomuline segatüüpi kasvaja (*benign mixed tumor*), healoomuline müoepiteliom (*myoepithelioma*) ning kombineeritud adenoom (*complex adenoma*) ehk adenomüoepiteliom (*adenomyoepithelioma*) on arvatud siia rühma. (Goldschmidt *et al.* 2011)

#### 1.6.6. Hüperplaasia/düsplaasia

Hüper- ja düsplaasia näol ei ole tegemist otseselt tuumoriga, kuid need võivad esineda sellega paralleelselt. Samuti peetakse siia gruppi kuuluvaid muutusi prekursoriteks kasvajatele. (Sorenmo *et al.* 2009) Võimalik on histoloogiliselt eristada piimajuhade ektaasiat (*duct ectasia*), epiteliioosi (*epitheliosis*), papillomatoosi (*papillomatosis*), fibroadenomatooset muutust (*fibroadenomatous change*), günekomastiat (*gynecomastia*) ning lobulaarset hüperplaasiat (*lobular hyperplasia*) ehk adenoosi (*adenosis*), mis võib olla kas tüüpiline (*regular lobular hyperplasia*), atüüpiline (*lobular hyperplasia with atypia*), sekretoorse aktiivsusega (*lobular hyperplasia with secretory activity*) ehk lakteeriv või interlobulaarse fibrooskoega (*lobular hyperplasia with fibrosis*). (Goldschmidt *et al.* 2011)

#### 1.6.7. Nisa neoplaasiad

Kaasaegseimas klassifikatsioonis on siin grupis ära toodud kolm võimalikku kasvajaliiki. Adenoomi (*adenoma of the nipple*) ja kartsinoomi (*carcinoma of the nipple*) korral on haaratud piimanäärdest vaid nisa ning ülejäänud koeosad on patoloogilise leiuta. Lisaks võib koerte piimanäärmetes esineda ka kartsinoom epidermaalse infiltratsiooniga

(*carcinoma with epidermal infiltration*), mis erineb eelmistest selle poolest, et kasvajakke leidub ka näärmekoes. (Goldschmidt *et al.* 2011)

#### **1.6.8. Nisa hüperplaasia/düsplaasia**

Ainsaks nisa hüper- või düsplaasia vormiks loetakse nisa naha melanoosi (*melanosis of the skin of the nipple*). Tegemist on nisajuhasid ümbritseva fokaalse protsessiga. (Goldschmidt *et al.* 2011)

### **1.7. Ravi**

Ravi seisukohast on tavaliselt kõige olulisemal kohal kasvaja kirurgiline eemaldamine. Teatud juhtudel võib kombineerituna lisaks kasutada ka medikamentooset ravi, aga selle efektiivsus ei ole valdavas osas teadustöodes märkimisväärset tõestust siamaani saanud. (Simon *et al.* 2006) Raviotsused tehakse vastavalt diagnoosile ning prognoosile (Novosad 2003).

#### **1.7.1. Kirurgiline ravi**

Neoplaasia eemaldamine on tihtipeale piisav looma tervistumiseks. Teatud juhtudel kasutatakse kirurgilist protseduuri elukvaliteedi tõstmiseks või haiguskulu aeglustamiseks. Lisaks on võimalik eemaldatud tuumori histoloogilisel uurimisel jõuda definitiivse diagnoosini. (Cassali *et al.* 2011) Seetõttu loetakse kirurgiat esmaseks valikuks praktiliselt kõigi piimanäärme moodustiste puhul – peamiseks erandiks on põletikuline kartsinoom. Samuti ei pruugi metastaaside esinemisel kirurgiline ravi olla näidustatud liigselt halva prognoosi tõttu. (Karayannopoulou, Lafioniatis 2016)

Kui on plaanis teostada ka ovariohüsterektoomia, siis peaks see saama tehtud enne sisselõiget neoplaasiate piirkonda vähendamaks kasvajakude iatrogeenset kõhuõõnde siirdamise riski (Kirk's Current... 2014: 377). Seejuures tuleb meeles pidada, et reeglina ei mõjuta munasarjade ja emaka eemaldamine uute piimanäärme kasvajate tekke tõenäosust (Misdorp 1998). Siiski on teatud kartsinoomide puhul täheldatud pikemat eluiga pärast nende eemaldamist koertel, kel teostati ühtlasi ka ovariohüsterektoomia (Chang *et al.* 2005). Samas on mõned varasemad selleteemalised uuringud viidanud pigem kasuteguri puudumisele (Morris *et al.* 1998). Tulenevalt asjaolust, et arvestatav osa piimanäärme kasvajatest

omavad lisaks teistele hormoonretseptoritele ka östrogeenretseptoreid, võib munasarjade eemaldamine tagada pikema eluea (Sorenmo *et al.* 2000).

Neoplaasia omadustest ja selle paiknemise piirkonnast sõltub, kui mitme sentimeetri ulatuses haaratakse kaasa kõrvalolevat normaalset kudet. Kirurgilise meetodi valik sõltub tuumori suurusest, lokalisatsioonist, konsistentsist, looma üldisest tervislikust olukorrast ja kirurgi isiklikest kogemustest. (Small Animal... 2013: 811) Teatavad eelised on nii radikaalsel kui ka lokaalsel eemaldamisel ning erinevad autorid ei ole jõudnud konsensussele selle osas, kui ulatuslik peaks olema esmane kirurgiline protseduur (Cassali *et al.* 2011). Kokku on erinevaid võimalusi viis: lumpektoomia, lihtne mastektoomia, regionaalne mastektoomia, uni- ja bilateraalne mastektoomia (BSAVA Manual... 2011: 241–242). Lumpektoomiat rakendatakse vähem kui viie millimeetrise kapsuleerunud moodustise olemasolul näärmepiirses osas. Lõikuse tagajärjel haava valgunud piim või lümf võivad tekitada lokaalset põletikku, mistõttu eelistatakse sageli lumpektoomiale lihtsat mastektoomiat, mille puhul eemaldatakse kogu piimanääre koos selles paikneva massiga. Regionaalne mastektoomia on reeglina esmavalikuks juhul, kui neoplaasia paikneb kahe piimanäärme vahel või on avastatud mitu tuumorit kõrvuti paiknevates näärmetes. (Small Animal... 2013: 812) Kui ühe poole piimanäärmes esineb arvukalt kasvajaid, siis peetakse vähem traumeerivaks ja tehniliselt lihtsamaks meetodiks unilateraalset mastektoomiat, mis tähendab kõigi sama poole näärmete samaaegset resektsiooni. Koertel võib ette tulla ka bilateraalse variandi vajadust, kui moodustisi esineb suuremas osas näärmes. Eelistatud oleks siiski kahe unilateraalse eksisiooni teostamine vähemalt kolmenädalase intervalliga vähendamaks komplikatsioone. (BSAVA Manual... 2011: 242)

#### **1.7.1.1. Ettevalmistus ja anesteesia**

Operatsioonile eelnenud diagnostika on kirurgi jaoks oluline, et oleks aimdus haiguse staadiumist ja muutuse olemusest. Tugevalt infektsioossete moodustiste puhul on preoperatiivselt näidustatud mitmepäevane antibakteriaalne ravikuur, mis jätkuks ka pärast lõikust. See võimaldab eemaldamisel selgemini märgata piiri kasvaja ja normaalse koe vahel. Reeglina paigutatakse koer selili ning valmistatakse operatsiooniväli ette kasutades standardseid meetodeid. (Small Animal... 2013: 812)

Protseduur teostatakse üldnarkoosis, milleks on kasutusel mitmeid erinevaid anesteetikumide kombinatsioone. Tähtsal kohal on valu vaigistamine lähtudes protseduuri

ulatuses, sest radikaalse protseduuri korral võib see operatsioonijärgselt olla võrdlemisi tugev. (Small Animal... 2013: 812)

#### **1.7.1.2. Kirurgiline tehnika**

Üldiselt lähtutakse instrumentide, õmblusmaterjalide ja ülejäänud abimaterjali valikul traditsioonilistest standarditest ning tegemist on pigem tehniliselt lihtsa protseduuriga. Operatsioon algab kahelt poolt piimanääret kaarjate sisselõigetega neoplaasiast vähemalt ühe sentimeetri kauguselt, moodustades eksisiooniks ellipsikujulise ala. (Small Animal... 2013: 811–812) Suurte ja agressiivsete kasvajate korral on soovituslik jätta piiriks kuskil kaks sentimeetrit, mis võib olla raskendatud olenevalt piirkonnast ja looma suuruselt. Vajadusel tuleb eemaldada ka näiteks tükk pindmiste kõhulihaste fastsiast või raskematel juhtudel osa rinna- või kõhuseina moodustavatest lihastest. (Withrow and... 2013: 544) Kui selleks otsene vajadus puudub, siis jätkatakse esialgset lõiget kuni jõutakse lokalisatsioonile vastavalt kõhu- või rinnalihase sidekirmeni. Samuti tuleks võimalusel vältida näärmekoe läbistamist. Veritsuse peatamiseks kasutatakse termokauterit või ligeerimist. Eemaldatav ala prepareeritakse kõhuseina küljest lahti seda ühest otsast tõstes ja samal ajal kääridega tõmbilt kudesid läbistades. Kubemelümfisõlmed on soovituslik eemaldada koos kubemeimetitega, kuid kaenlalümfisõlmed jäetakse reeglina puutumata, kui kasvaja poolt on tabandatud rinnaimetid. (Small Animal... 2013: 812–813) Patohistoloogilisele uuringule tuleks saata lisaks uudismoodustistele ka eemaldatud lümfisõlmed (Kirk's Current... 2014: 376). Suuremateks veresoonteks, mis tuleks enne läbilõikamist ligeerida, on kraniaalsed ja kaudaalsed pindmised ülakõhuarterid ja -veenid. Kui soovitud koetüki resektsiooni järel piirkonnas ebanormaalset kudet ei täheldata, võib haava sulgeda selle servasid esmalt resorbeeruva õmblusmaterjaliga lähendades. Ulatusliku operatsiooni puhul võib haava sisse paigaldada dreni umbes kolmeks kuni viieks päevaks, et vältida liigset vedeliku kogunemist. Naha sulgemiseks võib kasutada sõlmõmbluseid, nahasisest jooksvat õmblust või klambreid. (Small Animal... 2013: 813–814)

#### **1.7.1.3. Postoperatiivne ravi ja komplikatsioonid**

Valuravi kestus ja ravimite valik sõltuvad suuresti operatsiooni ulatusest. Haava hooldamine toimub vastavalt üldkirurgias levinud tavadele ning mitteresorbeeruva materjali korral eemaldatakse õmblused umbes kümne päeva möödudes. Haava piirkonda peab igapäevaselt

kontrollima turse, nõretuse, seroomi, lahtituleku ja põletiku tunnuste suhtes. Loomad, kellel diagnoositi pahaloomuline uudismoodustis, peaksid iga kolme või nelja kuu tagant käima arstlikul kordusvisiidil, et kontrollida, kas on tekkinud lokaalne retsidiiv või metastaasid. (Small Animal... 2013: 814)

Võimalikeks komplikatsioonideks on valu, turse, verejooks ja seroomi teke. Samuti on oht infektsiooniks, haava lahtitulekuks ja isheemiliseks nekroosiks. Ebatavaline ei ole ka patsiendi enda tekitatud trauma, mida on võimalik ennetada piirkonnale ligipääsu takistades. Lisaks võib mõnedel koertel esineda tagajäsemete turse või tekkida lokaalne retsidiiv kuni kahe aasta jooksul pärast kirurgilist reseksiooni. (Small Animal... 2013: 814)

### **1.7.2. Medikamentoosne ravi**

Süsteemse medikamentoosse teraapia efektiivsus ei ole saanud piisavalt tõestust, et võiks rääkida märkimisväärselt kasutegurist. Siiski leiab see teatud situatsioonides kasutust, sest kirurgia ei ole reeglina piisav lahendus histoloogiliselt agressiivsete suure läbimõõduga neoplaasiate puhul või kui haaratud on lümfisõlmed. (Withrow and... 2013: 546) Hormoon-teraapiat on proovitud kasutada analoogselt humaanmeditsiinile, aga ravi kasulikkuse adekvaatseks hindamiseks oleks tarvis põhjalikumat mahuka valimiga teadustööd. Lisaks võivad naistel kasutatavad hormoonpreparaadid põhjustada koertel ulatuslikke kõrvaltoimeid. (Gobello, Corrada 2001) Rinnavähiga inimestel tüüpiliselt kasutatava kiiritusravi kohta puuduvad koertel samuti tõsiseltvõetavad uuringud (Kirk's Current... 2014: 378). Ka keemiaravi tõhususe tõendatus jääb siiaamaani suhteliselt nõrgaks. Koertele on manustatud erinevaid humaanmeditsiini kemoterapeutikume, kuid põhjanevaid järeldusi ei ole võimalik teha varieeruvate tulemuste ning väikeste valimite tõttu. (Karayannopoulou, Lafioniatis 2016) Samas on leitud, et teatud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite süsteemne kasutamine koos või ilma kemoteraapiata pikendab põletikulise kartsinoomiga koerte eluiga (Marconato *et al.* 2009). Samuti on saavutatud lootustandvaid tulemusi osade ravimite kasutamisel mõningate pahaloomuliste piimanäärme kasvaja korral. Et veenduda nende preparaatide kasulikkuses, oleks tarvis läbi viia mastaapsemad uuringud. (Kirk's Current... 2014: 377–378) Üheks selliseks ravimiks on desmopressiin, mille perioperatiivne manustamine võib takistada kasvajakude levikut ning seeläbi olulisel määral pikendada koerte eluiga (Hermo *et al.* 2011). Tavapraksises on piimanäärme uudismoodustiste ravi vaid kirurgiline, millele lisaks humaanmeditsiinis laialdaselt kasutatavaid kemo-, kiiritus- ja

hormoonteraapiat rutiinselt ei soovitata (Small Animal... 2013: 811). Samas võib keemiaravil olla mõningane meditsiiniline näidustus vähemalt kolme sentimeetrise diameetriga pahaloomuliste tuumorite puhul või metastaaside leidumisel lümfisõlmedes. Veel esineb üksikuid erandeid, mille korral võib süsteemne ravi looma eluiga pikendada, kuid üldjuhul on tõendusmaterjal selle kohta veel puudulik. (Withrow and... 2013: 546–547) Samas soovivad üksikud autorid madalas doosis medikamentoose ravi rutiinset kasutamist koertel nii hilises kui ka varajases piimanäärme vähi staadiumis (Karayannopoulou, Lafioniatis 2016).

## **1.8. Prognoos**

Healoomuliste piimanäärme muutuste prognoos on adekvaatse ravi korral hea (Hellmen *et al.* 1993). Erinevate uuringute põhjal on pahaloomulise tuumoriga koertel sellest põhjustatud suremus umbes 20–55% (Tumors in... 2017: 762). Reeglina peetakse prognoosi halvimaks sarkoomide ja põletikulise kartsinoomi korral. Ka lamerakulise kartsinoomi ja kartsinosarkoomi seostatakse keskmisest lühema elueaga. Keskmiselt mõnevõrra pikem elulemus kaasneb näiteks *in situ* kartsinoomi ja lihtsa kartsinoomi erinevate vormidega. (Kirk's Current... 2014: 376) Kui eesmärgiks võtta võimalikult täpne prognoos, ei piisa üldjuhul ainult diagnoosist, vaid tuleb arvesse võtta nii neoplaasia patohistoloogilisi kui ka loomal kliiniliselt avaldunud tunnuseid (Peña *et al.* 2013).

### **1.8.1. Kliinilised prognostilised faktorid ja kasvaja raskusaste**

Peamised kliinilised prognostilised näitajad on kasvaja suurus ja metastaaside olemasolu (Sorenmo *et al.* 2011). Kaasaegseim kirjandus viitab nende põhjal välja töötatud viie raskusastmega hindamiskriteeriumile (Tumors in... 2017: 762). Tegemist on modifitseeritud versiooniga 1980. aastal publitseeritud Maailma Terviseorganisatsiooni koduloomade kasvajate klassifikatsioonist (TNM Classification... 1980: 16–18). Järgnevalt kirjeldatud lihtsustatud meetod sobib mittepõletikuliste epiteliaalsest koest neoplaasiade hindamiseks, seega ei kehti see sarkoomide ja põletikulise kartsinoomi korral (Sorenmo *et al.* 2011). Kui loomal on avastatud lisaks uudismoodustisele piimanäärmes ka metastaasid näiteks maksas, kopsudes või luudes, siis on automaatselt tegemist halvima ehk viienda staadiumi vähiga olenemata neoplaasia suurusest. Neljanda astme puhul esinevad siirded vaid regionaalsetes lümfisõlmedes. Juhul, kui metastaase ei tuvastata, siis hinnatakse kasvajat lähtudes suurusest



esimeses kuni kolmandas staadiumis olevaks. (Withrow and... 2013: 541) On tõenäoline, et prognoos muutub tuumori kasvades sujuvalt, kuid on täheldatud selle halvenemise märkimisväärsed seost just alates teatud suurustest (Sorenmo *et al.* 2011). Nendest lähtuvalt omistatakse teine raskusaste kolme kuni viie sentimeetrise diameetriga uudismoodustisele ning sellest väiksema läbimõõduga tuumorid kuuluvad esimese staadiumi kasvajate hulka ning suuremad vastavalt kolmandasse (Withrow and... 2013: 541). Mitmete autorite uurimustöödele tuginedes võib väita, et sel moel määratud kasvaja staadium on korrelatsiooniga prognoosiga (Sorenmo *et al.* 2011). Pahaloomulisusele võivad peale suure diameetri ning metastaaside viidata ka neoplaasia kiire kasv, haavandumine ning kinnitumine ümbritsevate kudede külge (Tumors in... 2017: 733).

### **1.8.2. Patohistoloogilised prognostilised faktorid ja kasvaja kraad**

Kui teatud liiki neoplaasiate korral võib piisata definitiivsest diagnoosist, et selguks prognoos, siis suurema osa kartsinoomide puhul on võimalik täpsema hindamise eesmärgil määrata pahaloomulisuse kraad (BSAVA Manual... 2011: 237–238). Histoloogiliste uurimiste alusel on välja selgitatud mitmete näitajate seos elulemusega. Korduvalt tõestust saanud prognostiliste faktorite põhjal on välja töötatud erinevaid süsteeme, millest valdav osa baseerub 1991. aastal avaldatud rinnavähi hindamiskriteeriumitel. (Elston, Ellis 1991) Levinud meetodi puhul hinnatakse histoloogiliselt kolmepallisüsteemis tuubulite moodustumist, tuumade pleomorfismi ning mitooside arvukust kümne vaatevälja ulatuses, kusjuures suurem number tähendab halvemat prognoosi. Ulatuslik tuubulite esinemine, ühtlase suuruse ja kujuga rakutuumad väheste tuumakestega ning vähene mitooside arv viitavad paremale prognoosile. Lähtudes saadud punktisummast paigutub kasvaja ühte kolmest grupist, millest tuleneb pahaloomulisuse kraad I, II või III. Ka siinkohal viitab suurim number agressiivsemale tuumorile. (Peña *et al.* 2013) Mitme kasvaja korral juhendatakse prognoosimisel kõige kõrgema kraadiga neoplaasiast. (Withrow and... 2013: 543) Reeglina leitakse see suurimal kasvajal (Sorenmo *et al.* 2009). Lisaks tuumori kraadile võivad kasvaja olemust täpsemalt iseloomustada vaskulaarse invasiooni olemasolu, müoepiteliaalne proliferatsioon või nekroos (Tumors in... 2017: 762). Uuritud on veel mitmete faktorite seoseid prognoosiga, kuid erinevate raportite tulemused on olnud varieeruvad (Kirk's Current... 2014: 377–378), mistõttu neid tunnuseid käesolevas töös ei käsitleta. On tõestust saanud, et kartsinoomi tüübi ja pahaloomulisuse kraadi teadmine võimaldab ennustada selle bioloogilist käitumist (Rasotto *et al.* 2012).

## **2. MATERJAL JA METOODIKA**

### **2.1. Proovide kogumine**

Kogu töös kasutatav materjal oli loomaarstide poolt saadetud Eesti Maaülikooli Veterinaar-mediitsiini ja loomakasvatuse instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimediitsiini osakonna patohistoloogia laborisse histoloogilisele uurimisele. Käesoleva töö analüüs teostati ajavahemikus 25.01.2012–25.01.2017 laekunud koerte piimanäärme kasvajaliste protsesside proovide tulemuste baasil. Uuringusse oli kaasatud 192 koeralt pärinenud materjal 203 prooviga. Töstmaks valimi suurust võimaldati uurimistöö raames perioodil 30.03.2016–31.01.2017 soodustingimustel koerte piimanäärme uudismoodustiste pato-histoloogilist uurimist. Materjal pärines Tartu-, Harju-, Pärnu-, Saare, Rapla- ja Viljandimaa loomakliinikutest.

Uuritud neoplaasiad olid kirurgilisel teel eemaldatud ja koetükid fikseeritud 10% neutraliseeritud formaliini vesilahuses. Materjaliga kaasasolevatel saatekirjadel oli üldjuhul talletatud loomade vanus, sugu ja tõug. Samuti koguti infot koeral esinenud moodustiste arvu, nende läbimõõdu, konsistentsi ning potentsiaalse haavandumise, sügeluse või karvakao esinemise kohta. Käesoleva töö andmebaas moodustati kõigi eelkirjeldatud tunnuste alusel.

### **2.2. Patohistoloogiline uuring**

10%-lises neutraliseeritud formaliini vesilahuses fikseeritud moodustistest lõigatud koetükid dehüdreeriti ja sisestati parafiini patohistoloogiliseks uurimiseks. Liigselt tihkete struk-tuuride korral oli tarvilik nende dekaltsineerimine enne parafiini sisestamist. Seejärel valmistati materjalist 6 µm paksused histoloogilised lõigud, mis värviti hematoksüliini ja eosiiniga. Saadud preparaate uuriti valgusmikroskoobi Axiostar plus (Carl Zeiss Micro-Imaging GmbH) abil ning pandi diagnoos. Kõik töös kajastuvad kujutised salvestati autori poolt valgusmikroskoobiga Zeiss Axiophot 2 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH). Neo-plaasiate diagnoosimisel võeti aluseks Goldschmidt *et. al.* (2011) poolt välja pakutud

kasvajate klassifikatsioon, mis on kaasaegsem. Seal mainitud kasvajaliste protsesside nimetustele leiti parima äranägemise järgi eestikeelsed vasted.

## 2.3. Statistiline analüüs

Andmete analüüs teostati programmide MS Excel 2013 ja R 3.2.3 abil. Tulemused loeti statistiliselt oluliseks  $p \leq 0,05$  korral. Erinevatesse suurusklassidesse kuuluvate koerte keskmiste vanuste ja kasvajate keskmiste läbimõõtude võrdlemiseks kasutati ühefaktorilist dispersioonanalüüsi. Seejuures logaritmiti esmalt ebasümmeetriliselt jaotunud läbimõõdud, et saavutada andmete parem kooskõla dispersioonanalüüsi eeldustega.

Analüüsile eelnes kogutud andmete töötlus, mille käigus ühtlustati need kogu valimi ulatuses ja vajadusel rühmitati. Eeldati, et koeral esines üksainus piimanäärme moodustis, kui saatekirjal ei olnud vastupidist väidetud. Valdavalt loeti arvutustes hüper- ja düsplaasiad healoomuliste kasvajatega samasse kategooriasse, sest ravi seisukohast käsitletakse neid üldjuhul võrdsena. Koostati eraldi arvestused koerte ja neil esinenud moodustiste kohta, et leida seoseid erinevate tunnuste ja pahaloomulisuse vahel. Koer loeti pahaloomulise kasvajaga koerte rühma, kui vähemalt üks kõigist tuvastatud muutustest tema piimanäärmes oli maliigne. Ülejäänud loomad arvati healoomuliste muutustega koerte rühma. Kui patsiendil esines mitu sama diagnoosiga muutust piimanäärmes, siis käsitleti neid ühena, aga erinevate uudismoodustiste korral märgiti kõik valimisse eraldi. Sellest tulenevalt on uuringusse kaasatud moodustisi rohkem kui loomi. Kõik puhtatõulised koerad jagati tõu keskmise kehakaalu järgi ära kolme suurusklassi vahel. Esimesse kuulusid kuni viiekiloselised koerad, teise viie- kuni kahekümne viie kiloselised ning kolmandasse sellest raskemad loomad. Vanuse ja moodustise läbimõõdu andmed oli tarvis ühtlustada. Info vanuse kohta oli reeglina märgitud vaid täisaastates, kuid osadel juhtudel oli täpsustatud sünnikuupäev. Töö tarbeks tabelit koostades jäeti viimase variandi puhul arvestamata kuud ehk vanus märgiti allapoole ümardatuna täisarvulisena. Sellest tulenevalt võivad koerad tulemustes kajastuda keskmiselt mõne kuu võrra nooremalt, kui nad tegelikult olid. Saatekirjadel olid moodustiste suurusel kajastatud nii ühe-, kahe- kui ka kolmemõõtmelistena. Kahe viimase variandi puhul arvutati andmete ühtlustamise eesmärgil välja moodustise keskmine läbimõõt, jättes ühe komakoha. Tulenevalt saatekirjade puudulikust täitmisest oli suhteliselt vähe andmeid haavandumise, sügeluse ja alopeetsia kohta ning ka konsistents oli ära märgitud vähem kui pooltel kordadel.

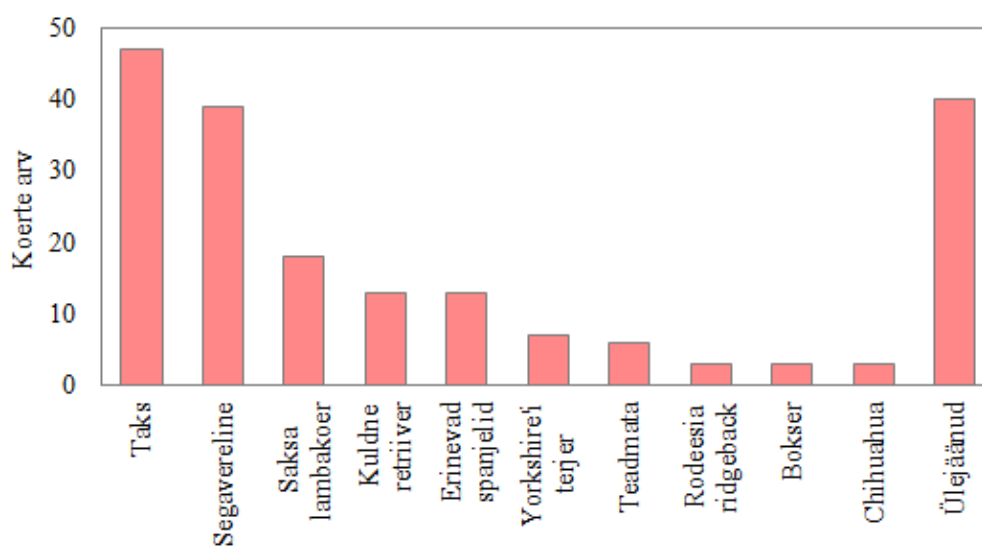
Patohistoloogilisele uurimisele oli ekslikult piimanäärme uudismoodustisena saadetud ka nahaga seotud muutuseid, mille hulka kuulusid kolm lipoomi, üks nuumrakuline kasvaja, üks hamartoom, üks akrokordon ning üks rasunäärme epitelioom. Lisaks diagnoositi üks sarkoom, mis ei olnud piimanäärmekeega seotud ning kahel korral ei olnud võimalik moodustise olemust tuvastada ulatusliku autolüüsi tõttu. Loetletud proove statistilisse analüüsi ei kaasatud.

### 3. TULEMUSED

#### 3.1. Uuritud koerte üldkarakteristikud

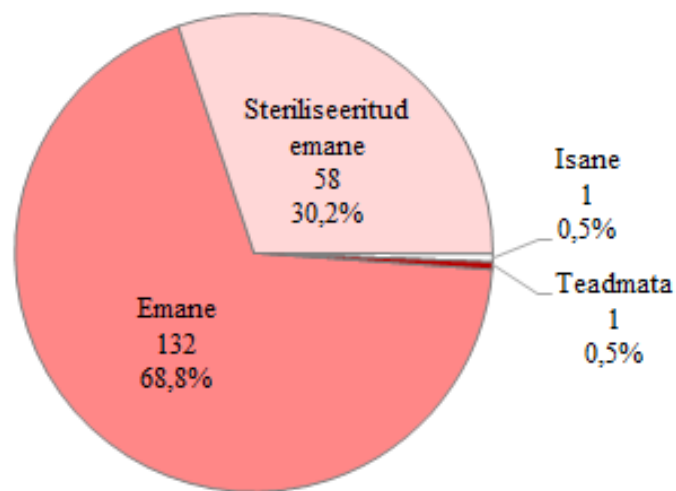
Kokku sisaldas töö tarbeks koostatud andmebaas 203 juhtu 192 koeralt ajavahemikus jaanuar 2012 kuni jaanuar 2017. Kümnel koeral esines samaaegselt mitu erinevat tüüpi moodustist – neist üheksale pandi kaks ja ühele kolm erinevat diagnoosi. Andmete tabelis kajastusid need lisaproovidena, mis põhjustas koerte arvuga võrreldes kõrgema juhtude hulga.

Tõugudest olid enim esindatud taksid (47 koera kokku 52 prooviga, mis moodustasid 24,5% kõigist koertest ja 25,6% kõigist proovidest). Saksa lambakoeri oli 18 (9,4%), kuldseid retriivereid 13 (6,8%) ja Yorkshire'i terjereid 7 (3,7%). Spanjelitest olid esindatud nii ameerika kui ka inglise kokkerspanjel, vene jahispanjel, Cavalier King Charlesi spanjel ja inglise springerspanjel ning kuuel korral oli spanjeli tõug täpsustamata. Kokku oli patoloogiliselt uuritud 13 erineva spanjeli (6,8%) piimanäärme neoplaasiat. Segavereliseks oli kirjas 39 (20,3%) koera ning teadmata oli tõug kuuel (3,1%) koeral. Kokku oli esindatud 45 tõugu (lisaks segaverelised ja teadmata tõuga koerad; Joonis 2).



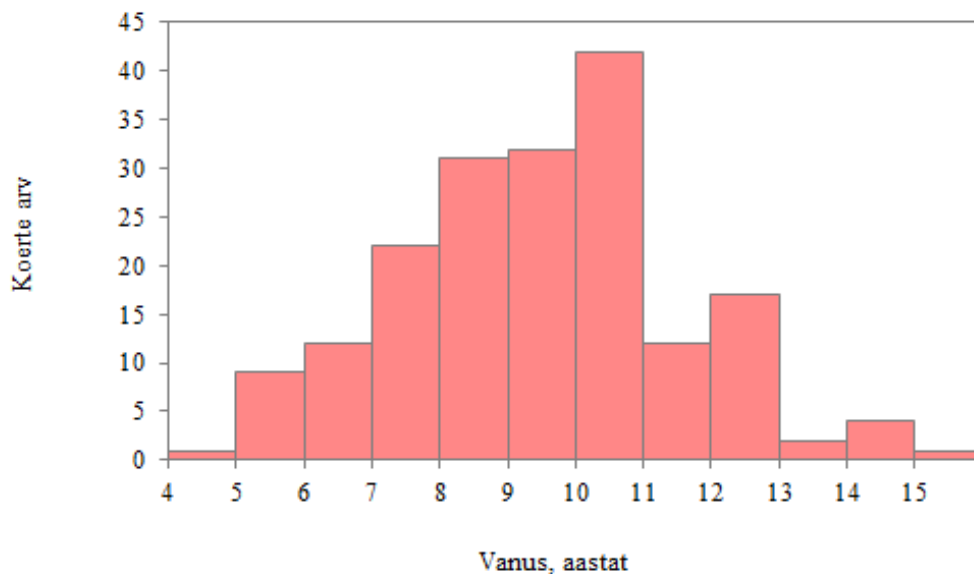
**Joonis 2.** Koerte tõuline jaotus ( $n = 192$ )

Koertest 132 (68,8%) olid steriliseerimata ja 58 (30,2%) steriliseeritud emased, üks koer oli isane ja ühe koera sugu oli teadmata (Joonis 3). Enim esindatud tõugude osas oli sooline jaotus pisut erinev – kui taksidest, saksa lambakoertest, kuldsetest retriiveritest ja spanjelitest olid steriliseeritud vastavalt 29,8, 27,8, 30,8 ja 30,8%, siis Yorkshire'i terjeritest ja segaverelistest koertest 42,9 ja 41,0%. Siiski ei peegelda need erinevused koerte hulka arvesse võttes tõenäoliselt tegelikku olukorda (hii-ruut testi tulemusel ei osutunud kõige sagedasemalt esindatud tõugude sooline jaotus statistiliselt oluliselt erinevaks,  $p = 0,889$ ).



**Joonis 3.** Koerte sooline jaotus ( $n = 192$ )

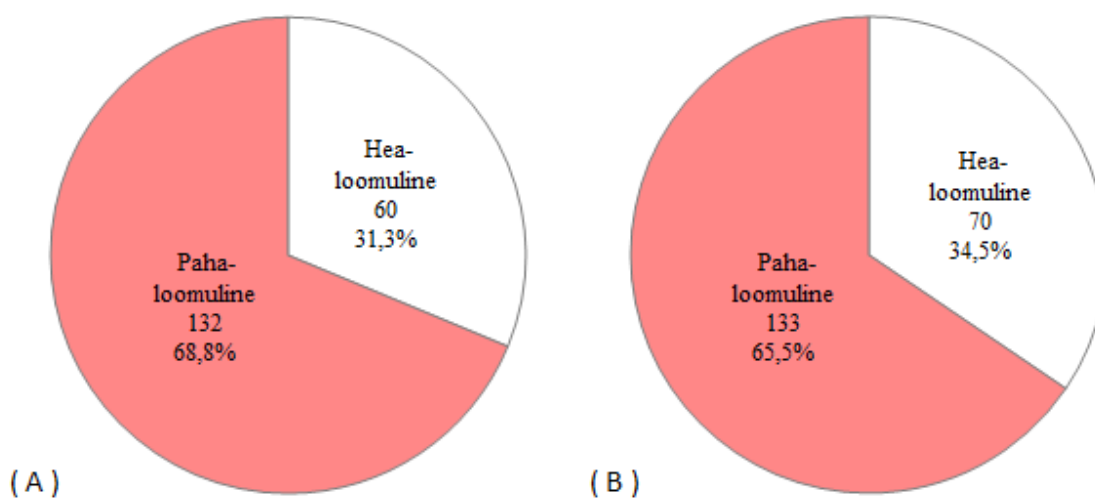
Koerte vanuseline jaotus on esitatud joonisel 4. Koerte keskmine vanus oli 9,0 aastat (standardhälve 2,1 aastat), minimaalne vanus neli ja maksimaalne vanus viisteist aastat. Kõige rohkem saabus laborisse proove kümneaastastelt koertelt. Ka kaheksa ja üheksa aasta vanuseid koeri sattus käesoleva uurimustöö valimisse suhteliselt palju. Tõugude lõikes olid vanused võrdlemisi sarnased – enim esindatud tõugudest oli keskmine vanus taksidel 9,2, saksa lambakoertel 8,1, kuldsetel retriiveritel 8,3, Yorkshire'i terjeritel 7,0 ja spanjelitel 9,8 aastat. Segavereliste koerte keskmine vanus oli 10,0 aastat.

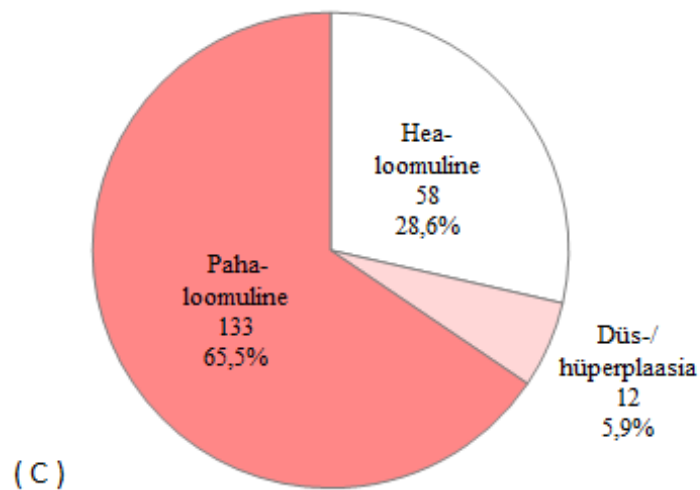


**Joonis 4.** Koerte vanuseline jaotus ( $n = 185$ )

### 3.2. Diagnoositud moodustistega seotud üldkarakteristikud

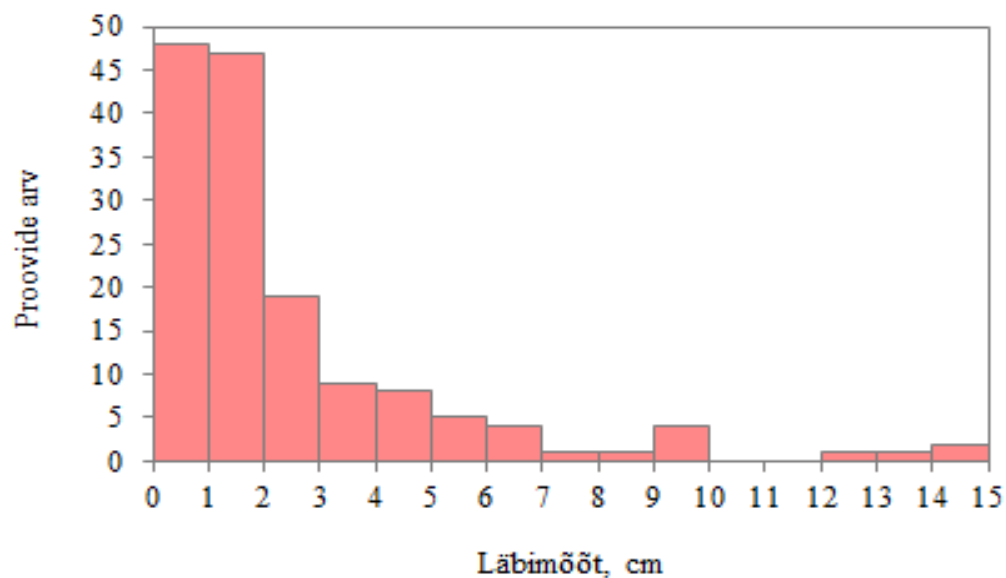
Kõigist uuritud koertest (Joonis 5A) oli vähemalt üks pahaloomuline kasvaja 132-l (68,8%) ja vaid healoomulised muutused 60-l (31,3%). Kõigist diagnoositud moodustistest (Joonis 5B) oli pahaloomulisi 133 (65,5%) ja healoomulisi 70 (34,5%). Healoomulistest muutustest oli hüper- ja düsplaasiaid 12, mis moodustasid koguvalimist 5,9% (Joonis 5C). Edasiste arvutuste käigus arvestatakse viimased healoomuliste hulka, ega ei tooda nende kohta eraldi infot välja, sest kliinilises meditsiinis on mõlema puhul raviotsused sarnased.





**Joonis 5.** Pahaloomulise kasvaja koerte osakaal (A) võrreldes ülejäänutega ( $n = 192$ ), loomu alusel (B) kõigi moodustiste jaotis ( $n = 203$ ) ja hea-, pahaloomuliste ning hüper- ja düsplaasiate (C) jaotis ( $n = 203$ )

Moodustise suuruse, mis oli kirjas 150 juhul 203-st, jaotus on esitatud joonisel 6. Keskmine läbimõõt oli 2,7 cm (standardhälve 2,9 cm), varieerudes 0,2-st 15 sentimeetrini.



**Joonis 6.** Moodustiste suurusjaotus ( $n = 150$ )

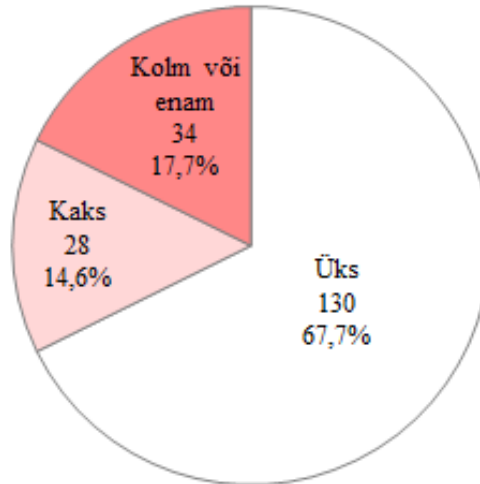


Kõigi diagnoositud protsesside esinemissagedus on toodud Tabelis 1. Võimalikest piimäärme moodustistest ei diagnoositud kordagi kribriformset, lamerakulist spindeloidset ja spindeloidrakulist kartsinoomi, kondro- ja hemangiosarkoomi, lihtsat adenoomi, lamerakulise diferentseerumisega piimajuhade adenoomi, tüüpilist, atüüpilist ja sekretoorse aktiivsusega lobulaarse hüperplaasia vormi, fibroadenomatooset muutust, günekomastiat ning kõikvõimalikke nisaga seonduvaid muutusi.

**Tabel 1.** Moodustiste arv ja osakaal kõigist proovidest tüüpide kaupa ( $n = 203$ )

| Moodustise tüüp                                      | Arv        | Osakaal      |
|------------------------------------------------------|------------|--------------|
| <b>Pahaloomulised kasvaja</b>                        | <b>133</b> | <b>65,6%</b> |
| Tubulaarne kartsinoom                                | 20         | 9,9%         |
| Tubulopapillaarne kartsinoom                         | 20         | 9,9%         |
| Kompaktne kartsinoom                                 | 15         | 7,4%         |
| Juhadesisene papillaarne kartsinoom                  | 10         | 4,9%         |
| Piimajuhade kartsinoom                               | 10         | 4,9%         |
| Kartsinoom ja pahaloomuline müoepiteeliom            | 7          | 3,5%         |
| Segatüüpi kartsinoom                                 | 7          | 3,5%         |
| <i>In situ</i> kartsinoom                            | 6          | 3,0%         |
| Kombineeritud kartsinoom                             | 6          | 3,0%         |
| Healoomulisest kasvajast arenev kartsinoom           | 4          | 2,0%         |
| Osteosarkoom                                         | 4          | 2,0%         |
| Lipiidide-rikas kartsinoom                           | 3          | 1,5%         |
| Komedokartsinoom                                     | 3          | 1,5%         |
| Mikropapillaarne invasiivne kartsinoom               | 3          | 1,5%         |
| Põletikuline kartsinoom                              | 2          | 1,0%         |
| Fibrosarkoom                                         | 2          | 1,0%         |
| Anaplastiline kartsinoom                             | 2          | 1,0%         |
| Pahaloomuline müoepiteeliom                          | 2          | 1,0%         |
| Tsüstjas-papillaarne kartsinoom                      | 2          | 1,0%         |
| Lamerakuline kartsinoom                              | 2          | 1,0%         |
| Adeno-lamerakuline kartsinoom                        | 1          | 0,5%         |
| Kartsinosarkoom                                      | 1          | 0,5%         |
| Mutsinoosne kartsinoom                               | 1          | 0,5%         |
| <b>Healoomulised kasvaja</b>                         | <b>58</b>  | <b>28,6%</b> |
| Kombineeritud adenoom                                | 15         | 7,4%         |
| Juhadesisene papillaarne adenoom                     | 12         | 5,9%         |
| Healoomuline segatüüpi kasvaja                       | 11         | 5,4%         |
| Piimajuhade adenoom                                  | 8          | 3,9%         |
| Fibroadenoom                                         | 8          | 3,9%         |
| Healoomuline müoepiteeliom                           | 4          | 2,0%         |
| <b>Hüper- ja düsplaasiad</b>                         | <b>12</b>  | <b>5,9%</b>  |
| Piimajuhade ektaasia                                 | 6          | 3,0%         |
| Epitelioos                                           | 4          | 2,0%         |
| Lobulaarne hüperplaasia interlobulaarse fibrooskoega | 1          | 0,5%         |
| Papillomatoos                                        | 1          | 0,5%         |

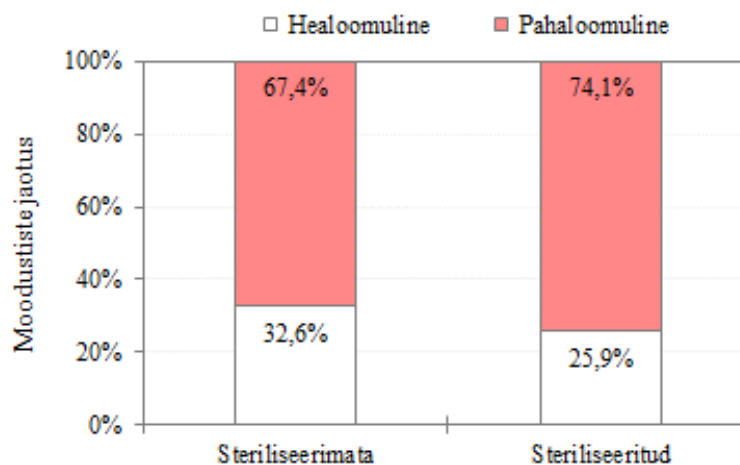
Moodustise poolt oli haaratud vaid üks piimanääre 130 (67,7%) koeral, kaks 28-l (14,6%) ning kolm või enam 34 (17,7%) koeral (Joonis 7).



**Joonis 7.** Koerte jaotus vastavalt haaratud piimanäärmete arvule ( $n = 192$ )

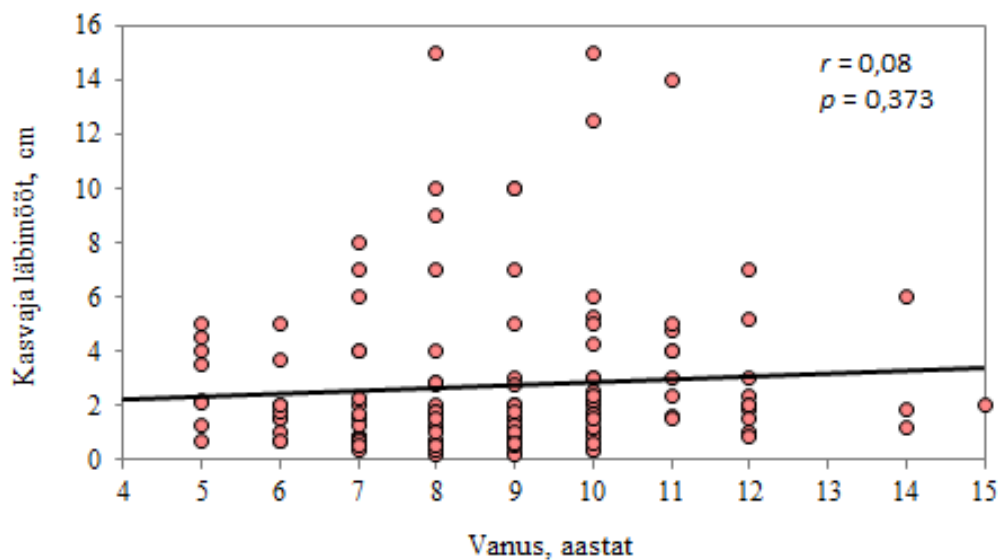
### 3.3. Moodustise pahaloomulisuse sõltuvus registreeritud näitajatest

Steriliseeritud koertel esines pahaloomulisi kasvajaid pisut sagedamini – vastavalt 74,1% ja 67,4% (Joonis 8). See erinevus ei osutunud siiski statistiliselt oluliseks ( $p = 0,355$ ,  $\chi^2$ -test).



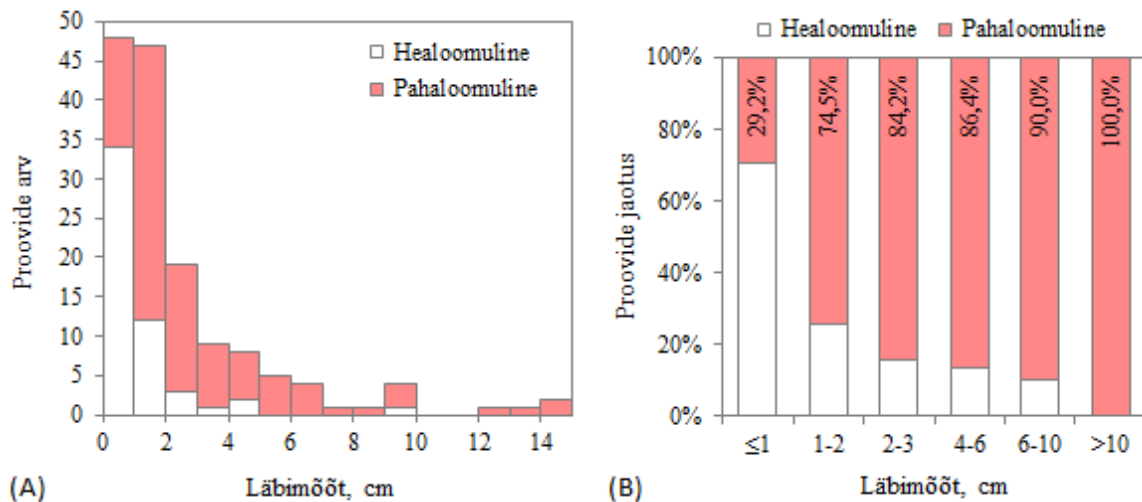
**Joonis 8.** Hea- ja pahaloomuliste moodustiste osakaal steriliseeritud ja steriliseerimata koertel ( $n = 190$ )

Koera vanuse ja tal leidunud suurima piimanäärme moodustise vahel ilmnes vaid nõrk positiivne ja statistiliselt mitteoluline seos ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,373$ ; Joonis 9).

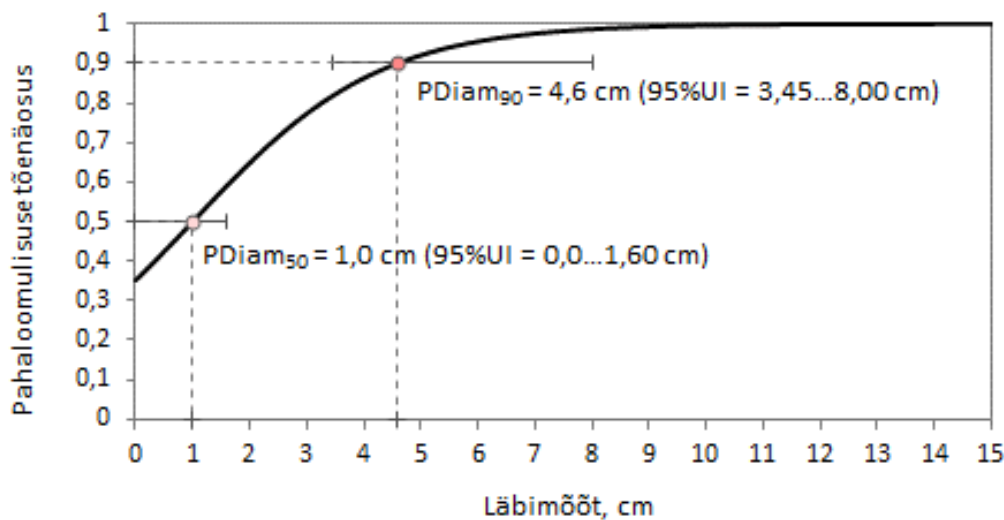


**Joonis 9.** Seos koera vanuse ja tema suurima moodustise läbimõõdu vahel, arvuliselt on ära toodud lineaarne korrelatsioonikordaja ( $r$ ) ja vastav  $p$ -väärtus ( $n = 138$ )

Jooniselt 10A on näha, et healoomulised moodustised on valdavalt läbimõõduga alla 1–2 cm ning suuremaid healoomulisi struktuure esineb harva. Jooniselt 10B nähtub, et vaid ühesentimeetrise või väiksema läbimõõduga uudismoodustiste hulgas on rohkem healoomulisi muutuseid, suuremate puhul on juba enamuses maliigsed tuumorid. Keskmine healoomulise moodustise diameeter 1,4 cm (standardhälve 1,6 cm) oli statistiliselt oluliselt väiksem kui keskmine pahaloomulise kasvaja läbimõõt 3,4 cm (standardhälve 3,2 cm),  $p < 0,001$  (t-test). Logistiline regressioonanalüüs prognoosimaks moodustise maliigsust selle diameetri alusel tõi esile, et juba läbimõõt üle ühe sentimeetri tähendab enam kui 50%-lise tõenäosusega vähi olemasolu ning muutus läbimõõduga üle 4,6 sentimeetri on 90%-lise tõenäosusega pahaloomuline (Joonis 11).



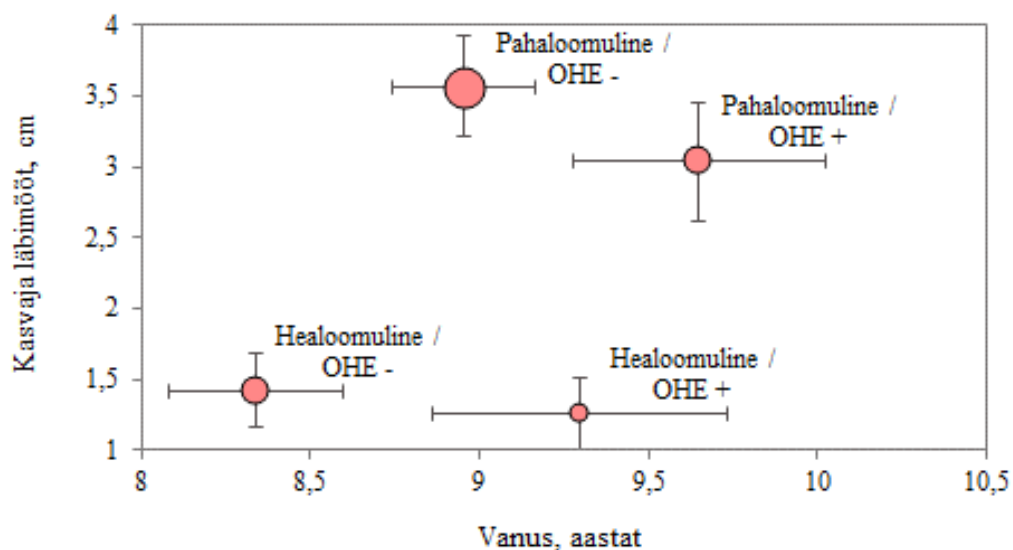
**Joonis 10.** Hea- ja pahaloomuliste moodustiste suurusjaotus (A) ja proportsioon (B) sõltuvalt selle suuruselt ( $n = 150$ )



**Joonis 11.** Logistilise regressioonanalüüsi tulemus ( $n = 150$ ): moodustise pahaloomulisuse tõenäosus sõltuvalt selle diameetrist ( $p < 0.001$ ). Eraldi on välja toodud läbimõõdud, millest alates on muutus 50%-lise või 90%-lise tõenäosusega pahaloomuline (vastavalt PDiam<sub>50</sub> ja PDiam<sub>90</sub>), lisatud on ka 95%-lised usaldusintervallid (95% UI)

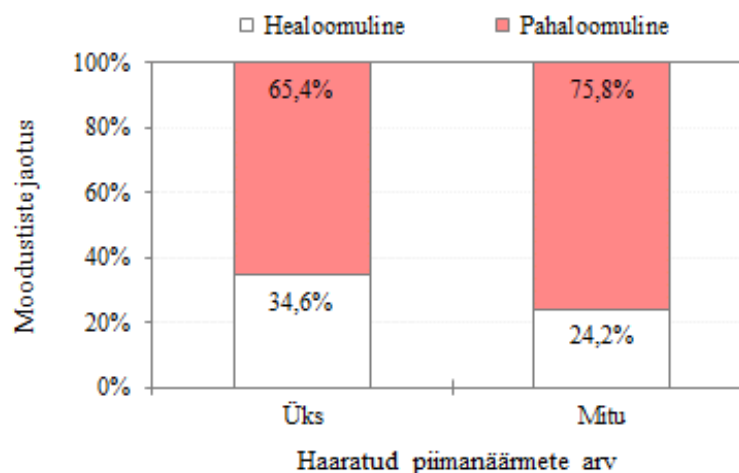
Jagades koerad steriliseerituteks ja mittesteriliseerituteks ning grupeerides ka moodustise hea- või pahaloomulisuse alusel, hakkab diagnoositud muutuste läbimõõdu ja koerte vanuse vahel silma selge seos (Joonis 12). Lisaks juba näidatud korrelatsioonile läbimõõdu ja pahaloomulisuse vahel – pahaloomulised muutused on suurema diameetriga – on jooniselt

näha ka see, et pahaloomuliste ja suuremate tuumoritega koerad on vanemad ja seda nii steriliseeritud kui ka steriliseerimata koerte hulgas. Keskmise vanus vaid healoomuliste muutuste korral on 8,5 aastat (standardhälve 1,9 aastat) ning vähemalt ühe pahaloomulise kasvaja korral 9,2 aastat (standardhälve 2,2 aastat). See erinevus osutus ka statistiliselt oluliseks ( $p = 0,011$ , t-test). Steriliseerimata emased koerad olid keskmiselt 0,7 aastat nooremad kui steriliseeritud – keskmised vanused vastavalt 8,8 ja 9,5 aastat ( $p = 0,086$ , t-test). Lisaks on steriliseerimata koerte moodustistel keskmiselt veidi suurem läbimõõt nii hea- kui ka pahaloomuliste protsesside korral.



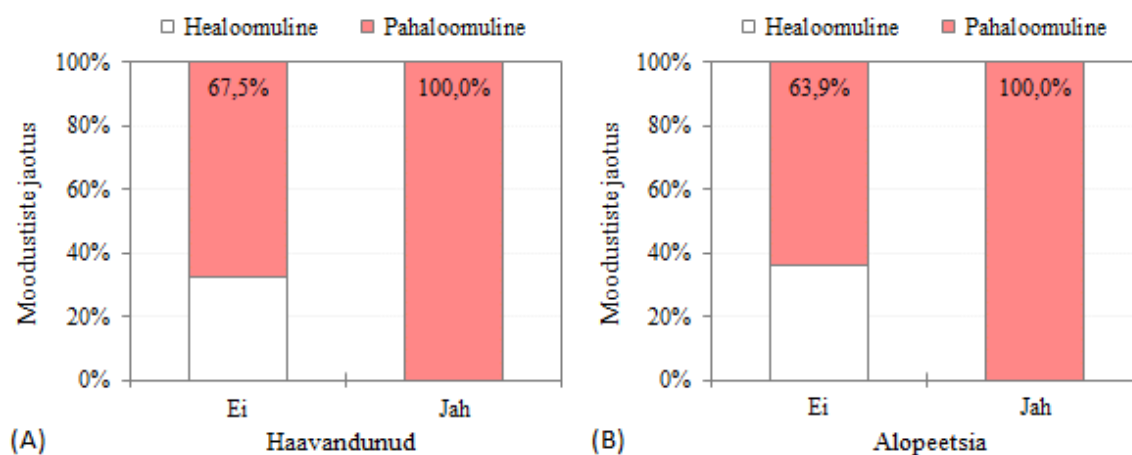
**Joonis 12.** Keskmise ( $\pm$  standardviga) vanus ja moodustise läbimõõt steriliseeritud ja steriliseerimata (OHE+/OHE-) koertel hea- ja pahaloomulise muutuse korral ( $n = 146$ ); ringi suurus peegeldab koerte arvu grupis (21–89)

Mitme piimanäärme moodustise esinemisel on vähi olemasolu tõenäosus 10,4% võrra kõrgem (Joonis 13). Uuritud koerte suhteliselt väikese arvu tõttu ei osutunud see erinevus statistiliselt oluliseks ( $p = 0,138$ ,  $\chi^2$ -test). Samuti ei ilmnenud trendi pahaloomuliste muutuste hulga kasvu suunas haaratud piimanäärmete arvu suurenemisel üle kahe.



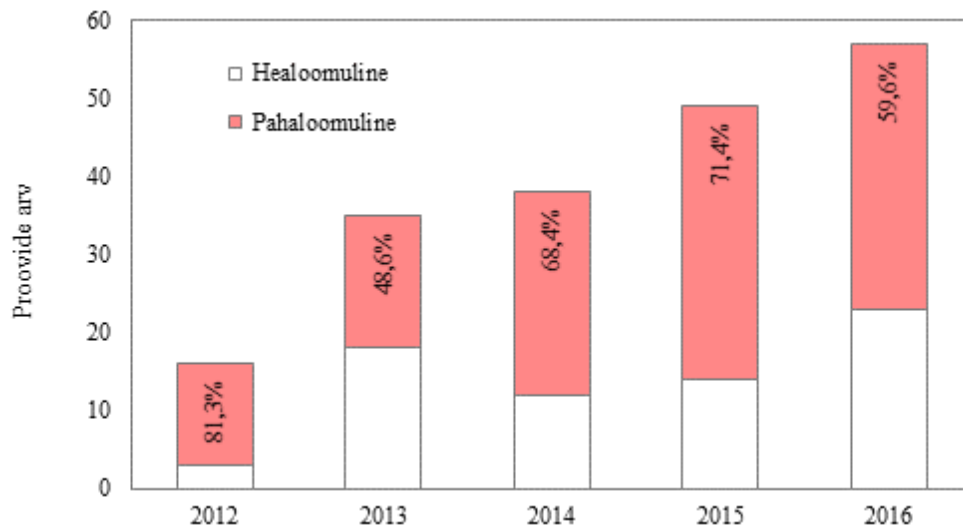
**Joonis 13.** Moodustiste hea- ja pahaloomulisus sõltuvalt haaratud piimanäärmete arvust ( $n = 203$ )

Konsistents oli teada 80 juhul (203 proovist) – neist 66-l (82,5%) oli tegu tihke, kümnel (12,5%) pehme ja neljal juhul (5,0%) tsüstja konsistentsiga. Kogutud andmete alusel ei ole põhjust väita seose olemasolu moodustise pahaloomulisuse ning konsistentsi vahel ( $p = 0,915$ ,  $\chi^2$ -test). Uudismoodustise haavandumise kohta oli vastav märke 48-l ja alopeetsia kohta 42 korral. Nii kõik haavandumise kui ka alopeetsia juhud olid kirjeldatud vaid pahaloomuliste kasvajate puhul (Joonised 14A ja 14B). Siiski ei saa neid seoseid tulenevalt andmete vähesusest (alopeetsia esines vaid kuuel korral, haavandunud oli kaheksa neoplaasiat) lugeda statistiliselt oluliseks (vastavalt  $p = 0,059$  ja  $p = 0,076$ ,  $\chi^2$ -test).



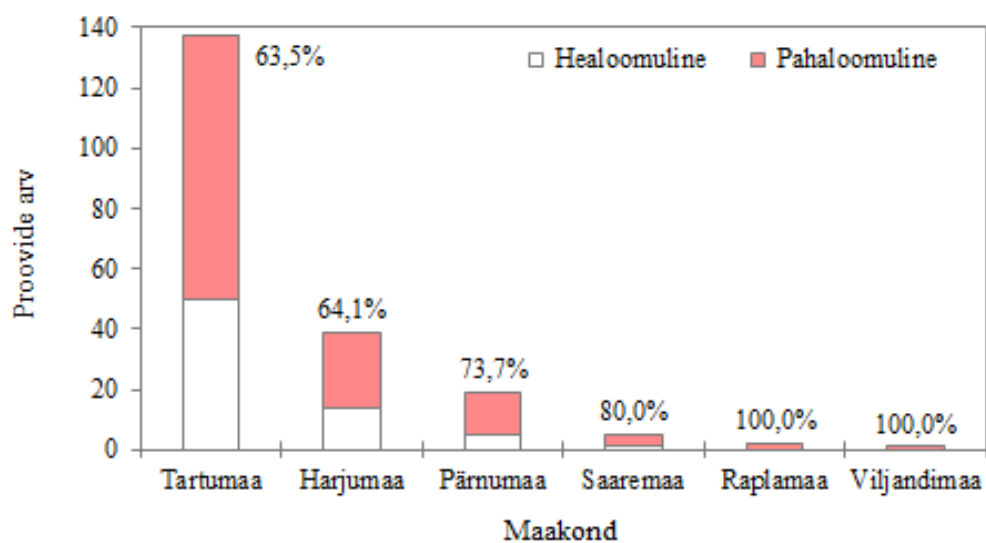
**Joonis 14.** Moodustise hea- ja pahaloomulisus sõltuvalt (A) haavandumise ( $n = 48$ ) ning (B) alopeetsia ( $n = 42$ ) esinemisest

Viie aasta jooksul laborisse jõudnud proovide hulk ja diagnoositud pahaloomuliste kasvaja osakaal on esitatud joonisel 15. Märgatav on juhtude arvu kasv igal aastal.



**Joonis 15.** Aastatel 2012–2016 uuritud proovid ( $n = 195$ )

Proovide arv ja pahaloomuliste diagnooside osakaal sõltuvalt maakonnast, kust proov pärines, on esitatud joonisel 16. Kõigist saadetud proovidest oli 137 pärit Tartumaalt, 39 Harjumaa, 19 Pärnumaalt, viis Saaremaalt, kaks Raplamaalt ja üks Viljandimaalt.

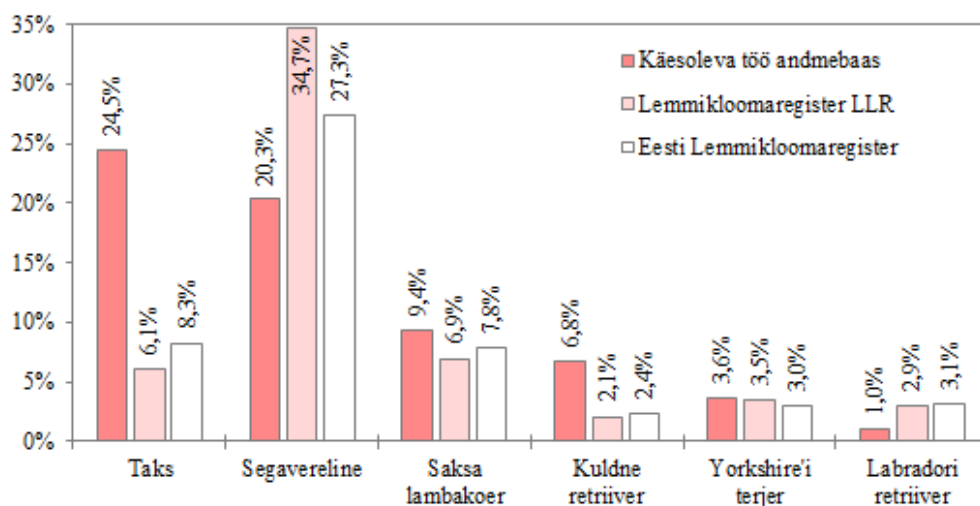


**Joonis 16.** Proovide arvu jaotus sõltuvalt maakonnast ( $n = 203$ )

### 3.4. Koeratõugude võrdlus

Kuigi kogutud teave piimanäärme kasvajate kohta ei hõlma kogu Eestit, ei ole siiski alust kahtlustada teatud tõugude drastilist üle- või alaesindatust. Sellest tulenevalt võib võrrelda erinevate tõugude osakaalu piimanäärme kasvajate andmebaasis nende arvukusega kogu riigis. Kõik Eestis elavad koerad ei ole küll registrisse kantud, kuid mahukas andmebaas annab siiski adekvaatse ülevaate erinevate tõugude osakaalust kogupopulatsioonis.

2017. aasta märtsi seisuga oli üle-eestilisesse Lemmikloomaregistrisse LLR kantud orienteeruvalt 72000 koera, neist takse oli umbes 4400 (6,1%), segaverelisi 25000 (35,7%), saksa lambakoeri 5000 (6,9%), kuldseid retriivereid 1500 (2,1%), Yorkshire'i terjereid 2500 (3,5%), labradori retriivereid 2100 (2,9%). Lisaks olid populaarsete tõugude hulgas veel chihuahuad, keda oli registreeritud 1600 (2,2%) korral, Jack Russelli terjerid, keda oli registris 1300 (1,8%) koera ning ka prantsuse bulldogid 1000 (1,4%) arvele võetud lemmikloomana. Eesti Väikeloomaaregistri Seltsi poolt loodud Eesti Lemmikloomaregistris oli 2017. aasta märtsi keskpaigas kirjas 45991 koera, neist 3801 (8,3%) sisaldasid tõu nimetuses sõna taks, 3579 (7,8%) olid kirjas saksa lambakoerana, 1087 (2,4%) kuldse retriiverina, 1396 (3,0%) Yorkshire'i terjerina, 1411 (3,1%) labradori retriiverina ja 12679 (27,6%) segaverelisena. Võrreldes neid protsente tõugude osakaaluga viie aasta jooksul kogutud proovidest koosnevas andmebaasis, ilmnevad mõned erinevused (Joonis 17).



**Joonis 17.** Levinumate tõugude esinemissagedus käesoleva töö tarbeks koostatud andmebaasis ( $n = 126$ ), Lemmikloomaregistris LLR ja Eesti Lemmikloomaregistris



Tänu enamuse tõugude väikesele esindatusele piimanäärme kasvajate andmebaasis oli eraldi võimalik analüüsida vaid takse ning osaliselt ka saksa lambakoeri, kuldseid retriivereid ja Yorkshire'i terjereid. Hea- ja pahaloomuliste moodustistega koerte arv ning keskmine vanus on esitatud tabelis 2. Pahaloomuliste kasvajate proportsioon on väiksem Yorkshire'i terjeritel (57,1%) ja kõrgeim saksa lambakoertel (77,8%). Siiski on koerte arv liialt väike saamaks kindlalt väita tõugude vahelist erinevust ( $p = 0,572$ ,  $\chi^2$ -test). Yorkshire'i terjerite andmete ebakõlad on samuti seletatavad väikese valimiga. Tõugude keskmiseid vanuseid võrreldes ei ilmne selgeid korrelatsioone.

**Tabel 2.** Hea- ja pahaloomulise muutusega koerte esinemissagedus ja koerte keskmine vanus (sulgudes standardhälve) levinumate tõugude korral ja kõigil koertel kokku ( $n = 192$ )

| Tõug               | Koerte arv (%) |               | Vanus, aastat |               |
|--------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
|                    | Healoomuline   | Pahaloomuline | Healoomuline  | Pahaloomuline |
| Taks               | 16 (34,0%)     | 31 (66,0%)    | 8,9 (1,82)    | 9,4 (2,26)    |
| Segavereline       | 11 (28,2%)     | 28 (71,8%)    | 9,5 (1,35)    | 10,2 (2,29)   |
| Saksa lambakoer    | 4 (22,2%)      | 14 (77,8%)    | 8,3 (2,36)    | 8,0 (1,63)    |
| Kuldne retriiver   | 4 (30,8%)      | 9 (69,2%)     | 7,7 (2,31)    | 8,4 (2,40)    |
| Yorkshire'i terjer | 3 (42,9%)      | 4 (57,1%)     | 7,7 (2,31)    | 6,5 (0,58)    |
| Kokku              | 60 (31,3%)     | 132 (68,8%)   | 8,5 (1,78)    | 9,2 (2,19)    |

Uudismoodustiste keskmised diameetrid ja läbimõõt eraldi hea- ja pahaloomuliste struktuuride korral levinumate tõugude kaupa on esitatud tabelis 3. Moodustiste suurused erinevad olulisel määral – kui taksidel on keskmine pahaloomulise kasvaja läbimõõt 3,0 cm, siis saksa lambakoertel on isegi healoomulised muutused keskmiselt suuremad (3,4 cm), rääkimata pahaloomulistest tuumoritest (4,4 cm). Kuldsete retriiverite ja eriti Yorkshire'i terjerite healoomuliste muutuste keskmise diameetri tõstab kõrgeks üks viiesentimeetrise läbimõõduga healoomuline moodustis mõlema tõu puhul. Ilma selleta oleks kuldsetel retriiveritel healoomuliste keskmine läbimõõt 1,1 cm ja Yorkshire'i terjeritel 0,7 cm.

**Tabel 3.** Hea- ja pahaloomuliste ning kõigi moodustiste keskmine läbimõõt (sulgudes standardhälve) levinumate tõugude korral ja kõigil koertel kokku ( $n = 150$ )

| Tõug               | Läbimõõt, cm |               |             |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|
|                    | Healoomuline | Pahaloomuline | Kokku       |
| Taks               | 0,99 (0,67)  | 3,00 (1,93)   | 2,21 (1,84) |
| Segavereline       | 1,05 (0,60)  | 3,71 (3,37)   | 2,82 (3,03) |
| Saksa lambakoer    | 3,38 (4,50)  | 4,41 (4,61)   | 4,09 (4,42) |
| Kuldne retriever   | 2,37 (2,29)  | 2,45 (1,17)   | 2,42 (1,42) |
| Yorkshire'i terjer | 2,85 (3,04)  | 1,55 (0,42)   | 1,98 (1,55) |
| Kokku              | 1,37 (1,60)  | 3,41 (3,16)   | 2,69 (2,88) |

Tabelis 4 on toodud uuritud koerte keskmine vanus ja erinevat tüüpi moodustiste läbimõõt sõltuvalt koera suurusest (analüüsist on välja jäetud segaverelised ja teadmata tõugu koerad). Esimesse suurusklassi kuuluvad kuni viiekilosised koerad, kolmandasse loomad, kelle kehakaal ületab 25 kilo ning teise kõik, kes jäävad kahe grupi vahele. Lineaarset seost moodustistega koera suuruse ja vanuse vahel ei leitud ( $p = 0,972$ , lineaarne regressioonanalüüs). Uudismoodustiste suuruse – ja eriti just pahaloomuliste kasvajate suuruse – osas on näha selge trend: mida suurem on koer, seda suurem ka kasvaja. Uuritud koerte suhteliselt väikesest arvust ja muutuste läbimõõdu ulatuslikust varieeruvusest tingituna ei osutunud need erinevused siiski statistiliselt oluliseks (kõik  $p$ -väärtused hea- ja pahaloomulistel kasvajatel nii eraldi kui ka kokkuvõttes tulid 0,05-st suuremad).

**Tabel 4.** Uuringusse kaasatud koerte arv, keskmine (sulgudes standardhälve) vanus ja piimaäärme moodustiste suurus erinevate tõugude suurusklasside puhul ( $n = 137$ );  $p$ -väärtus näitab vanuse puhul lineaarse seose olemasolu ja läbimõõdu korral suurusklasside erinevuse statistilist olulisust (ühefaktoriline dispersioonanalüüs, läbimõõtude erinevust on testitud logaritmitud andmetel)

| Koera suurusklass | Arv | Vanus      | Läbimõõt, cm |               |             |
|-------------------|-----|------------|--------------|---------------|-------------|
|                   |     |            | Healoomuline | Pahaloomuline | Keskmine    |
| I                 | 14  | 7,6 (2,10) | 1,38 (1,77)  | 1,55 (0,42)   | 1,45 (1,35) |
| II                | 71  | 9,2 (2,10) | 1,33 (0,96)  | 3,26 (2,99)   | 2,59 (2,64) |
| III               | 52  | 8,4 (1,80) | 2,30 (3,03)  | 3,77 (3,86)   | 3,38 (3,68) |
| $p$ -väärtus      | -   | 0,972      | 0,653        | 0,639         | 0,218       |

Enim esindatud tõuna on võimalik teha mõningaid järeldusi takside kohta. Pahaloomulise kasvaja esinemissagedus ühe piimanäärme haaratuse korral on taksidel 54,2% ja mitme piimanäärme haaratuse korral 78,3% ( $p = 0,062$ ,  $\chi^2$ -test) – see erinevus on natuke suurem võrrelduna kogu andmebaasiga. Moodustise pahaloomulisuse sõltuvus selle suurusest on taksidel samuti statistiliselt oluline ( $p = 0,010$ , logistiline regressioon). Samas on läbimõõt, millest alates võib muutuse lugeda 90%-lise tõenäosusega pahaloomuliseks, taksidel 3,1 cm võrra väiksem võrreldes ülejäänud uuringusse sattunud koertega: taksidel  $PDiam_{90} = 2,5$  cm (95% UI = 1,86...6,42), ülejäänud koertel kokku  $PDiam_{90} = 5,6$  cm (95% UI = 3,88...14,70).

## 4. ARUTELU

Uuringusse saadeti koeproove kuuest erinevast maakonnast (Joonis 16). Nendest umbes kaks kolmandikku jõudsid Tartumaalt, millele järgnesid Harju- ja Pärnumaa. Tänu Eesti väiksusele on siiski võimalik käsitleda valimit üleriigilist olukorda kirjeldavana. Maakondadest, kust tuli proove vähem, on täheldatav kõrgem pahaloomuliste kasvajate osakaal, mis võib viidata asjaolule, et laborisse saadeti proove vaid pealtnäha raskemate juhtude korral. Proovide arv Saare-, Rapla- ja Viljandimaalt oli liigselt väike sel teemal järelduste tegemiseks. Valimi moodustanud viie aasta vältel diagnoositud piimanäärme uudismoodustiste hulk suurenes igal aastal (Joonis 15). Täielikult ei saa välistada kasvajate esinemuse tõusu, kuid tõenäoliselt on tegemist pigem suurema osa eemaldatud tuumorite laborisse saatmisega.

Uurimustöö tulemusena sai kinnitust, et piimanäärme uudismoodustised on oluliseks terviseprobleemiks eelkõige emastel steriliseerimata koertel (Joonis 3). Kokku saadeti patohistoloogiliseks uurimiseks proove 190 emaselt koeralt, kellest vähem kui kolmandikul oli teostatud ovariohüsterektoomia. Veterinaarmeditsiinis peetakse piimanäärme tuumoreid steriliseerimata emaste koerte kõige sagedamini esinevaks kasvajatüübiks (Moe 2001). Patohistoloogilisele uurimisele jõudnud 203 proovist pärines vaid üks isaselt loomalt ning tegemist oli healoomulise protsessiga. See on teatavas kooskõlas kirjandusega, mille järgi on isastel koertel orienteeruvalt 62 korda väiksem tõenäosus piimanäärme kasvaja tekkeks ning reeglina on muutused healoomulised (Saba *et al.* 2007). Meie uuringu käigus selgus ka, et steriliseerimata koerte nii hea- kui ka pahaloomuliste moodustiste diameetrid olid vähesel määral suuremad steriliseeritud tuvastatud muutuste vastavatest näitajatest (Joonis 12).

Info valimi moodustanud koerte kohta ei näita nende vanust kasvaja tekkimise või avastamise hetkel, vaid pärineb ajast, mil kirurgiliselt eemaldatud moodustis uurimisele saadeti. Võib arvata, et intervall esimeste makroskoopiliste muutuste väljakujunemisest kuni arsti poole pöördumiseni võis olla mitme kuu pikkune (Small Animal... 2013: 811). Keskmiseks valimisse kuuluvate koerte vanuseks oli märgitud 9 aastat. Kõige arvukamalt oli esindatud 10-aastaste koerte grupp (Joonis 4). Uurimustöösse sattus vanima loomana üks 15-aastane ja noorimana üks 4-aastane koer. Eelnevad tulemused on kooskõlas valdava osaga kirjandusallikates antuga. Hiljuti läbiviidud epidemioloogilise uuringu tulemustes

esines enamuse uudismoodustisi 9–12-aastastel koertel (Salas *et al.* 2015). Alla 5-aastastel tuleb neid harva ette (Perez-Alenza *et al.* 2000). Meie uuringus leitud koerte keskmine vanus (Joonis 12, Tabel 2) hea- (keskmiselt 8,5 aastat) ja pahaloolumuliste (9,2) protsesside korral osutus statistiliselt oluliseks ( $p = 0,011$ ). Esineb arvestatav kooskõla ka kirjanduse andmetega. Hea- ja pahaloolumuliste kasvajatega koerte keskmisteks vanusteks on raporteeritud näiteks vastavalt 8,5 ja 9,5 aastat (Sorenmo *et al.* 2009). Meie uuringus ei leitud statistiliselt olulist seost ka steriliseerituse ja koera vanuse vahel, kuid keskmiselt olid (Joonis 12) lõikamata koerad 0,7 aastat nooremad, kui neil moodustised diagnoositi (vastavalt 8,8 ja 9,5 aastat). Antud teema ei ole teadustöodes laialdaselt käsitletud leidnud. Tõenäoliseks põhjuseks võib pidada ovariohüsterektoomia teostamise aja kohta kogutud andmete puudulikkust. Nimetatud seos on hinnatud statistiliselt oluliseks hilise steriliseerimise korral ühes Rootsis läbiviidud uuringus, kus leiti, et steriliseerimata koertel tekivad kasvaja varasemas eas (Rivera 2010). Ilmselt on võimalik meie uuringuga teatavaid paralleele tõmmata, kuid tuleks arvesse võtta, et käesoleva töö andmebaasist puudus info ovariohüsterektoomia teostamise aja kohta. Lisaks võib kirjandusele tuginedes väita, et suuremate koeratõugude esindajatel tekivad kasvaja varasemas eas võrreldes väiksemat tõugu koertega (Egenvall *et al.* 2005). Meie uuringus analoogset seost ei täheldatud (Tabel 4). Kui koerad ära jaotada rohkem kui kolme suurusklassi vahel, võib ilmnedagi mingisugune korrelatsioon, kuid antud töö võrdlemisi väikese valimi tõttu ei osutunud see mõttekaks. Kõrgema vanusega loomad olid täheldatavad mõningal määral suurema diameetriga uudismoodustised, kuid leitud seos oli vaid nõrgalt positiivne (Joonis 9).

Laboris diagnoositi 203 proovist (Joonis 5B) pahaloolumulisi tuumoreid 133 (65,5%), kusjuures kõigist 192 koerast leidis (Joonis 5A) vähemalt üks pahaloolumuline kasvaja 132-l (68,8%). Healoomulisi muutusi oli kokku 70 (34,5%), millest 12 klassifitseerusid düs- või hüperplaasiatena (Joonis 5C). Kui arvesse võtta ainult kasvajaid, siis healoomulisi diagnoositi 58-l (30,4%) ning pahaloolumulisi 133 (69,6%) korral. Nimetatud tulemused on erinevates teadustöodes väga varieeruvad ning raporteeritud pahaloolumuliste muutuste osakaal jääb üldjuhul 20 ja 80% vahele (Tumors in... 2017: 723). Samas viitab suur osa kirjandusest hea- ja pahaloolumuliste kasvajate umbes võrdsele figureerimisele (Sorenmo *et al.* 2000).

Käesoleva uurimustöö tulemusena leitud pahaloolumuliste neoplaasiat kõrge esinemissagedusel võib olla mitmeid põhjuseid. Esiteks võib eeldada, et arsti poole pöördumisega on hiljaks jäänud, kuna patoloogile saadetud moodustiste keskmine diameeter oli 2,7 cm. Juba

rohkem kui ühesentimeetrise diameetriga moodustised olid pigem pahaloomulised (Joonised 10A ja 10B). Ühtlasi võib see näitaja peegeldada Eesti loomaomanike suhtumist. Üldlevinud soovitusel piimanäärme uudismoodustise eemaldamisega oodata ei tasuks (BSAVA Manual... 2011: 242). On tõenäoline, et healoomuline kasvaja võib aja jooksul üle minna pahaloomuliseks (Sorenmo *et al.* 2009). Ei ole võimatu, et viivitus võib tuleneda ka arstide puudulikest teadmistest. Rolli mängib ka asjaolu, et veterinaarias leiavad piimanäärme kasvajakasvaja võrdlemisi vähe käsitlemist, sest teistel koduloomadel peale koera ja kassi esineb neid suhteliselt harva (Tumors in... 2017: 723). Muuhulgas ei tohi unustada, et tegemist on muutusega, mille väljakujunemist mõjutavad lisaks ajale mitmed tegurid. Näiteks Mehhikos läbiviidud epidemioloogilise uuringu tulemustes torkab silma pahaloomuliste kasvajakasvaja osakaalu kasvav trend (Salas *et al.* 2015). Ühe võimaliku variandina on välja pakutud järjest enam saastatud keskkonda insektitsiidide näitel (Andrade *et al.* 2010). Seega ei saa välistada võimalust, et ka Eestis elavate koerte keskkond soodustab piimanäärme vähi teket. Lisaks esineb neoplaasiaid harvemini piirkondades, kus ovariohüsterektoomia teostatakse varajases eas, kuid pahaloomuliste moodustiste protsent võib seal olla kõrgem (Tumors in... 2017: 723). Meie uuringute põhjal leitud statistiliselt mitteoluline seos kõrgema pahaloomuliste kasvajakasvaja osakaalu ja steriliseerituse vahel (Joonis 8) korreleerub mõningal määral selle väitega. Korrektsete järelduste tegemiseks puudub kahjuks Eestis andmebaas, mille alusel oleks võimalik välja selgitada ovariohüsterektoomia teostamise keskmist aega. Teoreetiliselt võivad vähi prevaleerumist kogenematuses tingida ka kergekäeliselt halvaloomulist diagnoosi panevad patoloogid (Goldschmidt *et al.* 2011). Võrreldes viie aasta lõikes diagnoositud hea- ja pahaloomuliste protsesside osakaalu (Joonis 15), ei ole kasvanud healoomuliste protsent, mistõttu on ebatõenäoline patoloogipoolne ülediagnoosimine vähesest kogemusest. Lisaks ei esine olulisi lahknevusi ülejäänud uuritud seoste ja kirjandusandmete vahel ning seega puudub otsene põhjus diagnooside õigsuse kahtluse alla seadmiseks.

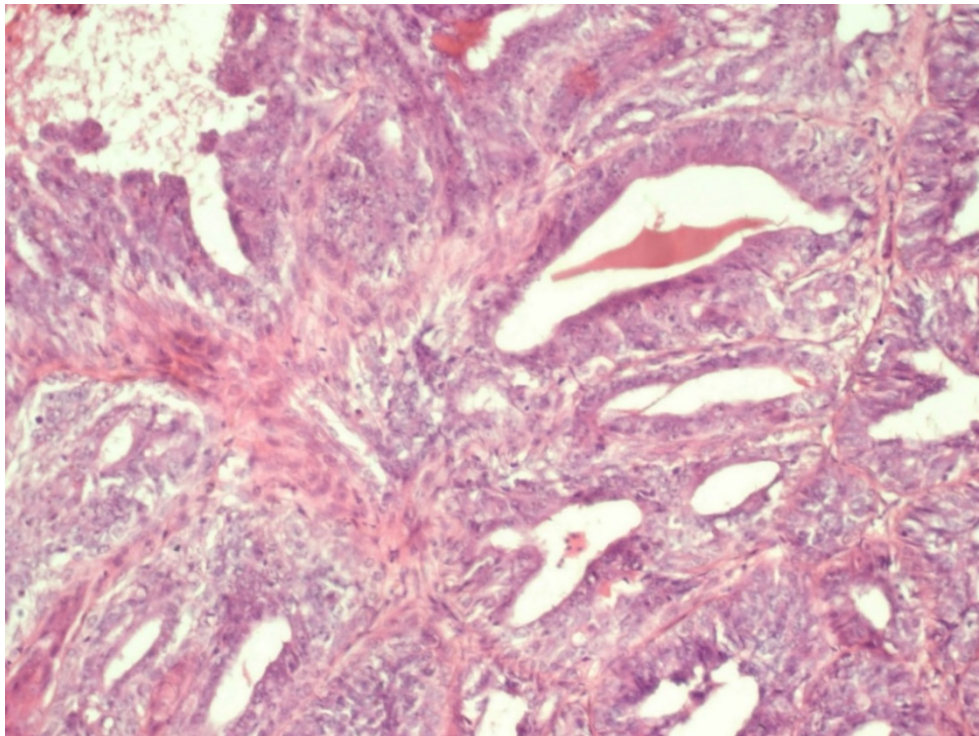
Suurima esinemissagedusega pahaloomulisteks kasvajakateks (Tabel 1) olid tubulaarne (Joonis 18), tubulopapillaarne (Joonis 19) ning kompaktne kartsinoom (Joonis 20), millele järgnesid juhadesisene papillaarne (Joonis 22) ning piimajuhade kartsinoom (Joonis 25). Huvitava leiuna diagnoositi laborisse saadetud materjali põhjal kahel korral ka põletikuline kartsinoom. Nimetatud kasvaja kirurgiline eemaldamine ei ole kirjandusele tuginedes soovituslik (Karayannopoulou, Lafioniatis 2016). Healoomulistest kasvajakatest olid enim esindatud kombineeritud (Joonis 21) ning juhadesisene papillaarne adenoom (Joonis 23) ja

ka healoomuline segatüüpi kasvaja (Joonis 24). Piimajuhade ektaasia (Joonis 26) ning epithelioos olid sagedasemad hüper- ja düsplaasia alarühma kuuluvad protsessid. Piimanäärme kasvajate klassifikatsioonis nimetatud epitheliaalsete moodustiste hulgast ei diagnoositud kordagi kribriformset, lamerakulist spindeloidset ja spindeloidrakulist kartsinoomi. Mesenhümaalsetest jäid määramata kondro- ja hemangiosarkoomi diagnoosid. Healoomulistest kasvajatest ei esinenud ühtegi korda lihtsat adenoomi ja lamerakulise diferentseerumisega piimajuhade adenoomi. Hüper- ja düsplaasiatest puudusid valimist tüüpilise, atüüpilise ja sekretoorse aktiivsusega lobulaarse hüperplaasia vormid ning fibroadenomatoosne muutus ja günekomastia. Samuti ei leidnud äramärkimist ükski nisaga seonduvatest muutustest, milleks on nisa adenoom, kartsinoom, kartsinoom epidermaalse infiltratsiooniga ja naha melanoos. Siinkohal on keeruline tõmmata paralleeli eelnevalt läbi viidud teadustöödega, sest erinevate uuringute tulemused on varieerunud võrdlemisi suurel määral.

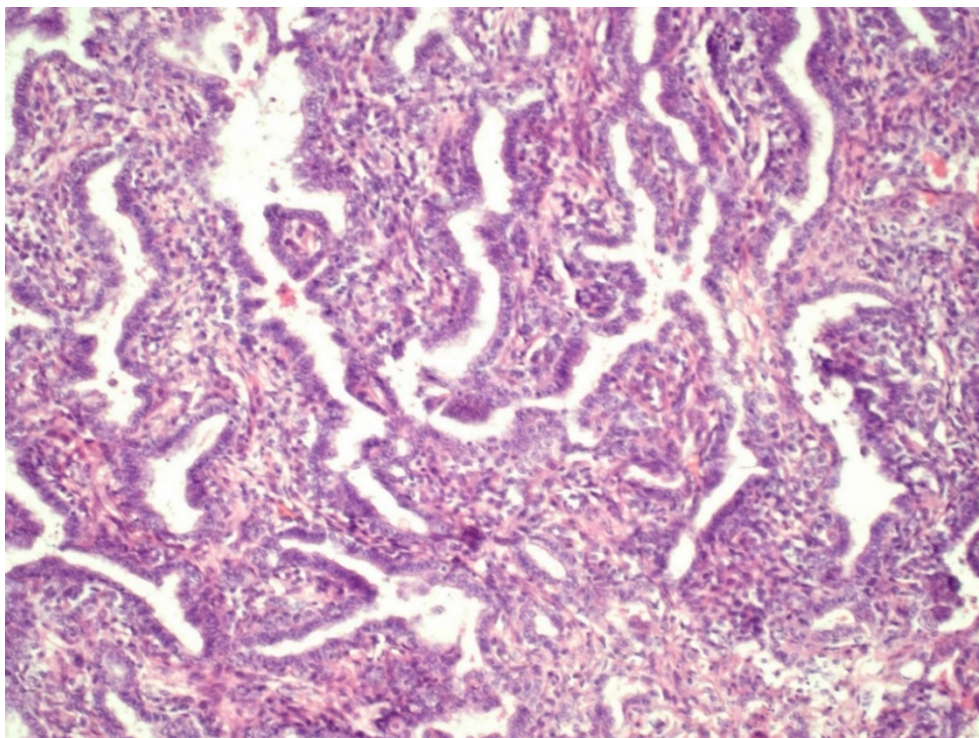
Järgnevalt käsitletakse lühidalt töö käigus kõige sagedasemalt diagnoositud kaheksat kasvajat, enim esinenud hüper- ja düsplaasiate hulka kuuluvat piimajuhade ektaasiat ning huvitava leiuna ka piimanäärme põletikulist kartsinoomi. Kõik kümme pilti on tehtud käesoleva uuringu valimisse kuulunud moodustistest.

Tubulaarse kartsinoomi (Joonis 18) korral moodustavad kasvajarakud juhajaid struktuure. Kasvajarakud on nähtavad erineva morfoloogilise pildina. Nende tuum võib olla hüpo-, normo- või hüperkroomne. Tuumakesi võib olla üks suur või mitu väikest. Tsütoplasma värvub eosinofiilselt ja rakkude piirid on suhteliselt hästi eristatavad. Mitootiline aktiivsus võib olla varieeruv. Kasvaja strooma moodustub veresoontest, fibroblastidest ja seal võib esineda ka plasmarakke, lümfotsüüte ja makrofaage. Strooma reaktsiooni ekstensiivse müofibroblastide proliferatsiooni näol kutsub esile neoplastiliste rakkude infiltratsioon piimanäärmesse. Kasvajarakkude anisokarüoos ja suurenenud mitootiline aktiivsus näitab infiltratiivsust, mis eristab adenoomse kartsinoomidest. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Tubulopapillaarse kartsinoomi (Joonis 19) korral moodustuvad kasvajaliste juhade valendike sisse papillaarsed struktuurid. Kasvajalisi papille toetab peene fibrovaskulaarne strooma, mis on peamiseks patohistoloogiliseks erinevuseks võrreldes tubulaarse kartsinoomiga. Ülejäänud tuvastatavad muutused ei erine tubulaarse kartsinoomi omadest. (Goldschmidt *et al.* 2011)



**Joonis 18.** Piimanäärme tubulaarne kartsinoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)



**Joonis 19.** Piimanäärme tubulopapillaarne kartsinoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)

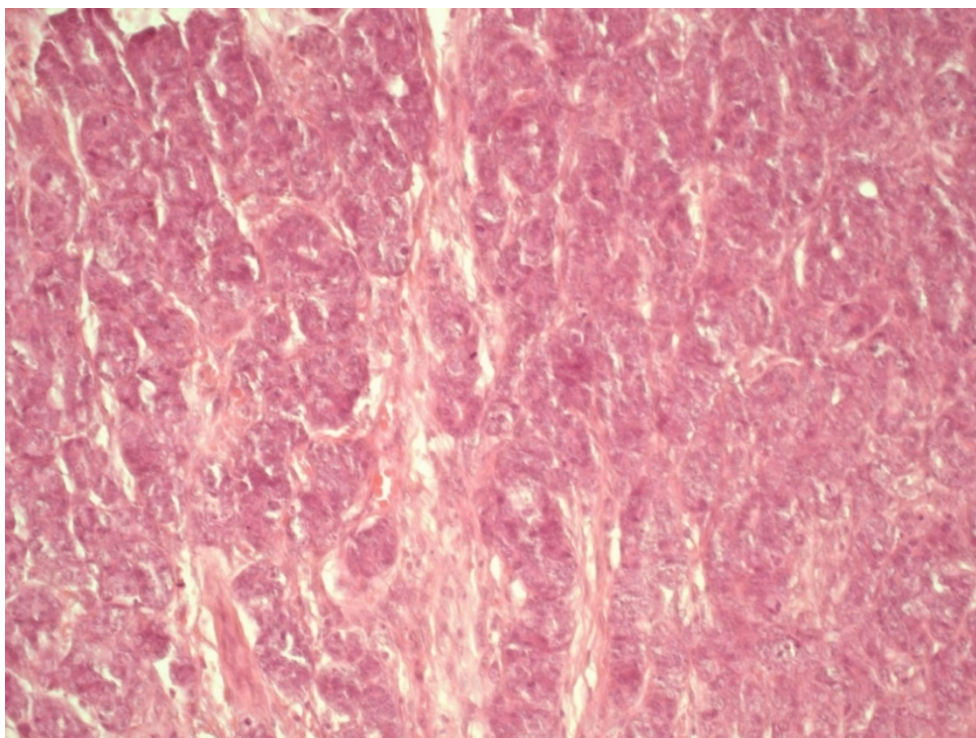


Kompaktset kartsinoomi (Joonis 20) iseloomustab kasvajakrakkude valendikuta esinemine kompaktsete lintjate struktuuride, saarekete või difuusse massina. Kasvajakrakud paiknevad tihedalt üksteise kõrval moodustades ebaühtlase suurusega sagarikke ning on toetatud peene fibrovaskulaarse strooma poolt. Polügonaalne kuni ovaalse kujuga kasvajakrakkude piirjooned on halvasti jälgitavad ning nende tsütoplasma on kergelt eosinofiilne kuni basofiilne. Tuumad on ovaalsed ja sageli hüperkromaatilised (jämegranaalne kromatiin) ning leitav üks tsentraalne basofiilne tuumake. Anisokariüos ja anisotsütoos on mõõdukad kuni ulatuslikud, mitooside arv võib varieeruda. Metastaaside korral regionaalsetes lümfisõlmedes on kasvaja perifeerias tuvastatav neoplastiliste krakkude infiltratsioon lümfisõlmede valendikesse. (Goldschmidt *et al.* 2011)

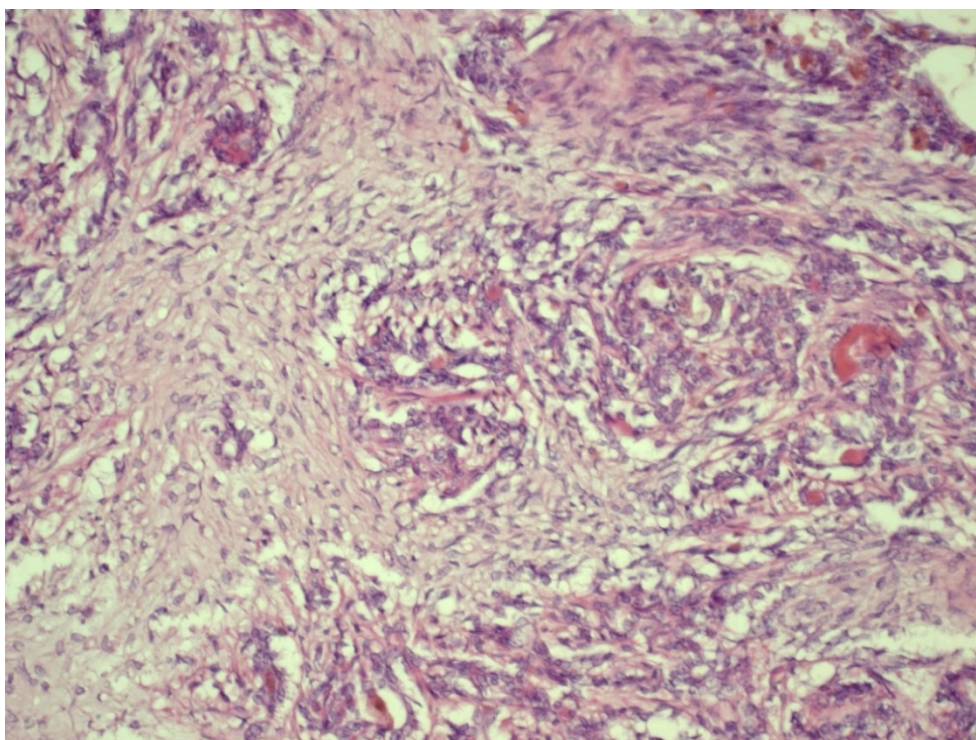
Kombineeritud adenoomi (Joonis 21) puhul esineb epiteeliaalne (tubulaarne) ja müoepiteeliaalne proliferatsioon. Nimetatud kasvaja koosneb kahest rakupopulatsioonist, mida toetab erinevas mahu fibroosne strooma. Epiteeliaalne osa moodustab juhajaid struktuure, kus kasvajakrakud on kuboidaalsed kuni kolumnaarsed. Neis krakkudes on nähtav mõõdukalt eosinofiilne tsütoplasma, ümar kuni ovaalne tuum, milles on peengranaalne või ektsentriiline kromatiin ja üks tsentraalne basofiilne tuumake. Anisokariüos ja anisotsütoos on reeglina tagasihoidlikud. Teised neoplastilised rakud on spindeloidse kuni tähtja kujuga ja ebaselgete piirjoontega. Kasvajakrakkudes on näha mõõdukas koguses tsütoplasmat, tuumad on ümarad kuni fusiformsed peengranaalse kromatiini ja ühe tuumakesega. Kirjeldatud rakke toetab rohke basofiilne fibrillaarne limane strooma. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Juhadesisese papillaarse kartsinoomi (Joonis 22) puhul esineb kasvajakrakkude proliferatsioon kasvajakrakkude juhade valendikes papillaarsete moodustiste näol. Nimetatud kasvajat eristab samatüübilisest adenoomist suurem tsütoplasma ja tuuma mahu suhe, nukleaarne ja tsellulaarne pleomorfism ja kõrgem mitootiline aktiivsus. Neoplastilisi rakke toetavad sidekude ja müoepiteeliaalsed rakud. Juhadesisene papillaarne kartsinoom esineb sageli koos juhadesisese papillaarse adenoomiga. Papillaarne juhadesisene kasv eristab kirjeldatavat kasvajat kombineeritud kartsinoomist, kuigi mõlema puhul esinevad müoepiteeliaalsed rakud sidekoelises stroomas. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Juhadesisesel papillaarse adenoomi (Joonis 23) ehk juha papilloomi korral kulgevad kasvajakrakud puukujuliselt papillaarselt toetatuna fibrovaskulaarse strooma poolt. Papillid võivad moodustuda ühe või mitme juha valendikes. Kõrvuti olevate juhade valendikud on

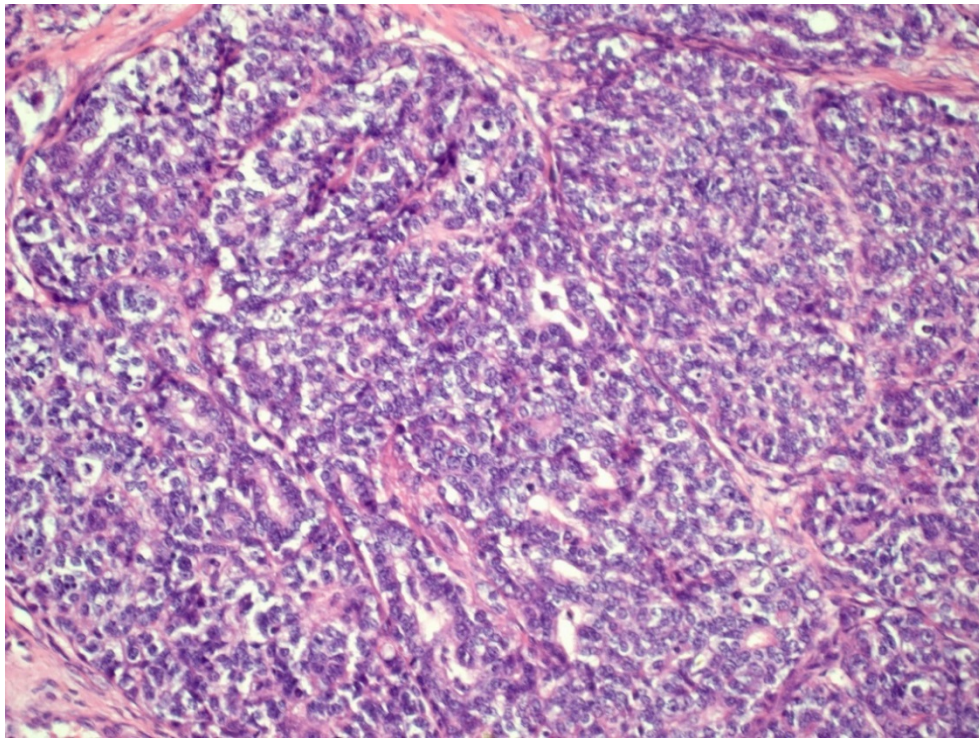


**Joonis 20.** Piimanäärme kompaktne kartsinoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)

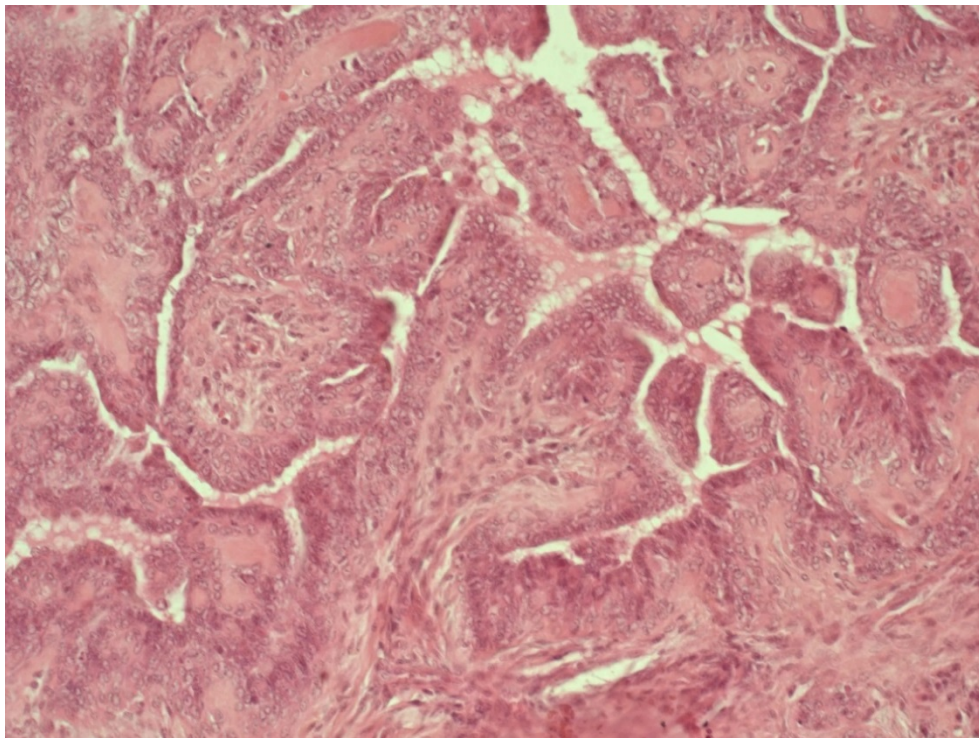


**Joonis 21.** Piimanäärme kombineeritud adenoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)





**Joonis 22.** Piimanäärme juhadesisene papillaarne kartsinoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)



**Joonis 23.** Piimanäärme juhadesisene papillaarne adenoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)

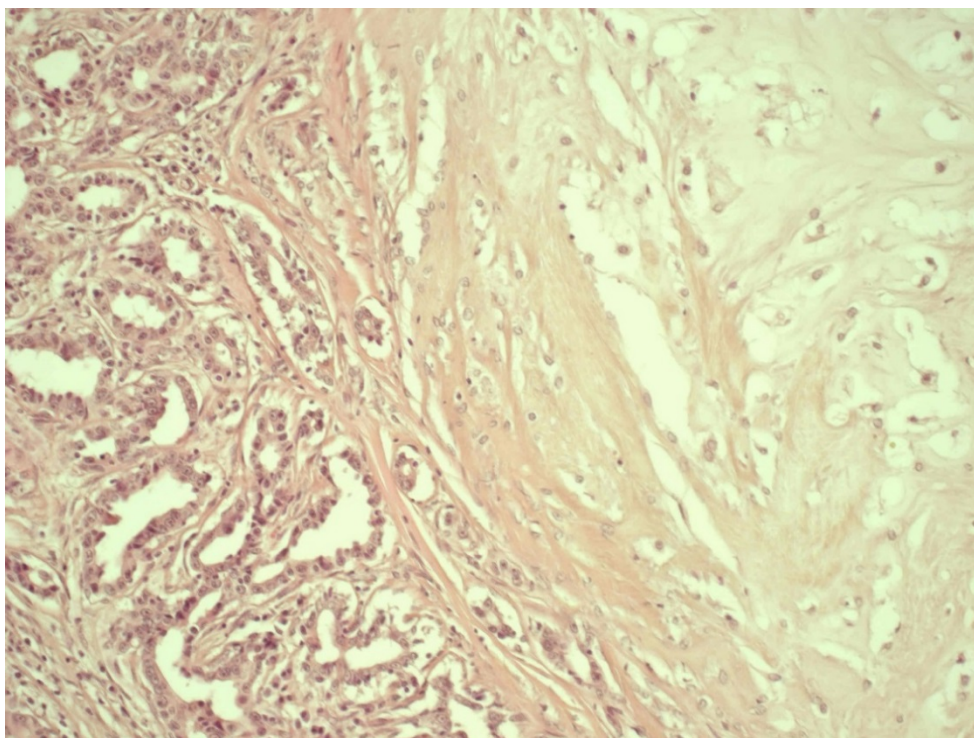
sageli laienenud ja vooderdatud püknootiliste rakkudega. Kasvajarakkudes on ovaalne normokroomne tuum ja väheses koguses eosinofiilset tsütoplasmat. Kasvajalise epiteeli all on näha müoepiteliaalsete rakkude kiht. Toetav strooma koosneb fibroblastidest, kollageenist ja veresoontest. Mitoose on vähe. Kasvajas võib esineda skleroos ja hüalini-seerumine, mis on sarnane kartsinoomile. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Healoomulise segatüüpi kasvaja (Joonis 24) puhul esineb epiteelialne ja müoepiteelialne proliferatsioon, kus võib leida kõhre ja luu koldeid. Kasvajas esineb enam kui kaks raku-populatsiooni, mis on toetatud erinevas mahu fibroosse strooma poolt. Kasvajarakud esinevad ühe võimalusena kuboidaalse kuni kolumnaarse epiteeli näol, mis moodustab juhajaid struktuure. Kirjeldatud rakkudes esineb mõõdukas koguses eosinofiilset tsütoplasmat, ümar kuni ovaalne tuum peengranulaarse või ekstsentrilise kromatiiniga ja üks tsentraalne basofiilne tuumake. Anisokariüos ja anisotsütoos on minimaalsed. Teine neoplastiliste rakkude populatsioon koosneb käävjatest kuni tähtjatest halvasti eristatava piirjoonega rakkudest. Neis on mõõdukas koguses tsütoplasmat, milles on peengranulaarne kromatiin ja üksiku tuumakesega ümar kuni käävjas tuum. Müoepiteeli rakud esinevad rohkes basofiilses fibrillaarses limases stroomas. Kolmanda komponendina on kasvajas multifokaalselt kõhre-, luu- või rasvkude. Arvatakse, et kõhre- ja luukude võib moodustuda epiteelialsete, müoepiteeliaasete või interstitsiaalse strooma rakkude metaplastilistest muutustest. Luukude tekib kasvajas kõhresisese ossifikatsiooni tagajärjel müoepiteelialsetest rakkudest või strooma sidekoe membraanisisesest luustumisest. (Goldschmidt *et al.* 2011)

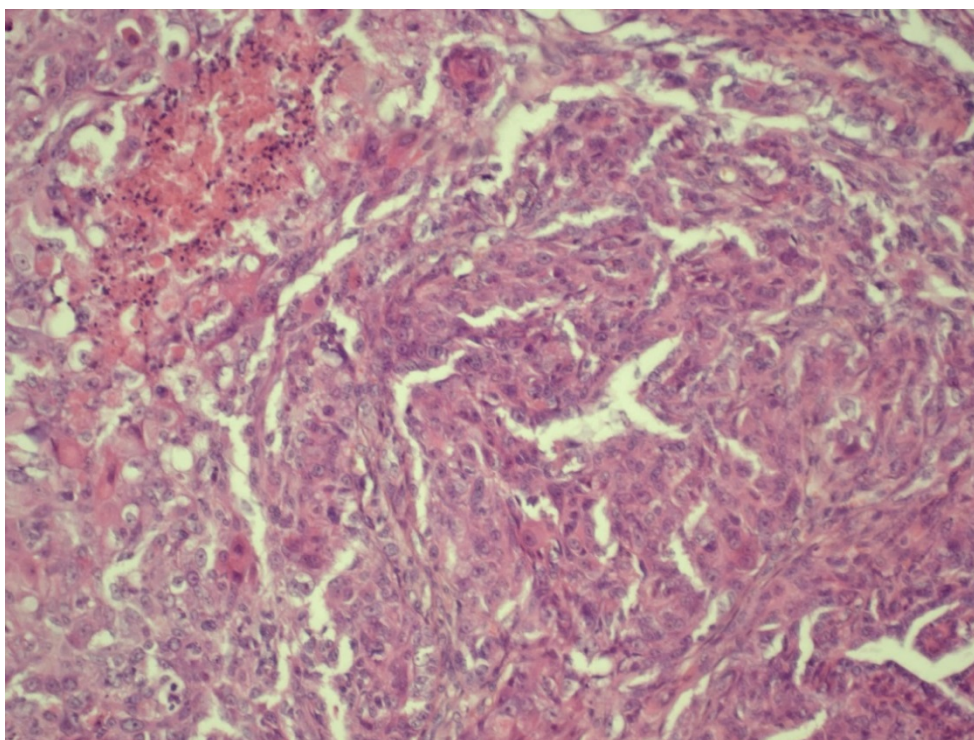
Piimajuhade kartsinoom (Joonis 25) on piimajuhade adenoomi pahaloomuline vaste ning saab alguse sagaratevahelistest juhadest. Neoplastiliste rakkude populatsioon esineb pilujate valendikega juhajate struktuuridena. Need on sageli vooderdatud kahekihiliselt paiknevate epiteelialsete rakkudega, milles esinevad ulatuslik anisokariüos ja anisotsütoos ning rohked mitoosid. Fokaalselt või multifokaalselt on näha lamerakulist diferentsiatsiooni ja keratinisatsiooni koos tsütoplasmasiseste keratohüaliingraanulitega mõnedes rakkudes. Kasvaja morfoloogia on identne naha apokriinse higinäärme kartsinoomiga. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Piimajuhade ektaasia (Joonis 26) korral esineb suurte juhade tsüstiline laienemine. Tekkivas valendikus leidub tsellulaarset detriiti, erinev arv lipiidse ainega segatud makrofaage ning kolesterooli. Ektaasia võib esineda eraldiseisvana või kaasneda sekundaarse patoloogiiana mõne juhasisese kasvaja puhul. (Goldschmidt *et al.* 2011)



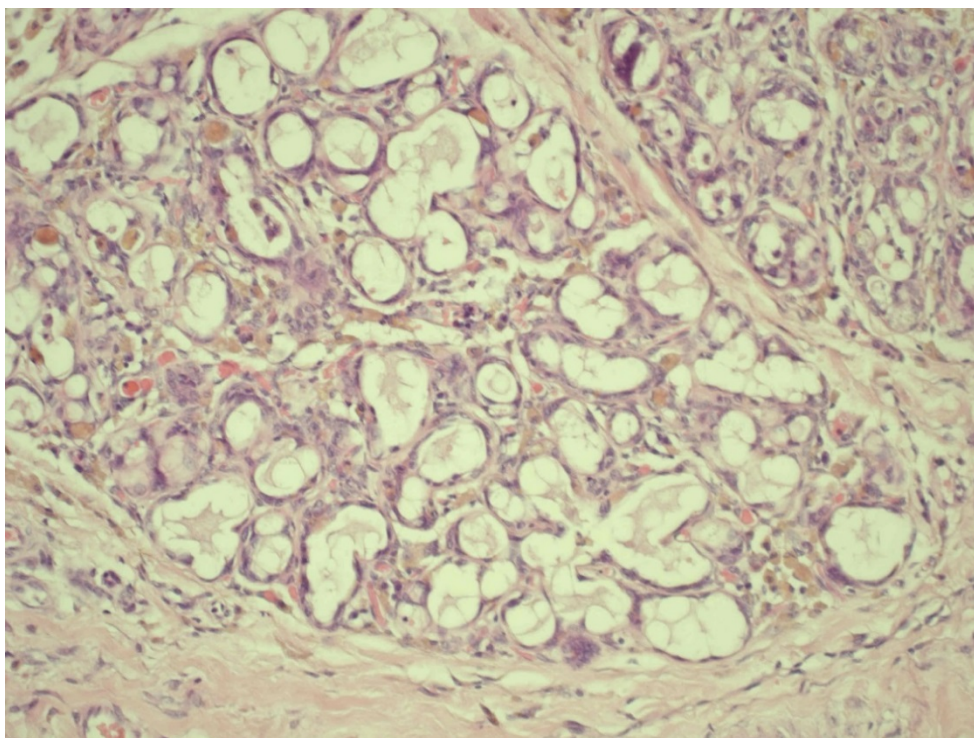


**Joonis 24.** Piimanäärme healoomuline segatüüpi kasvaja koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)

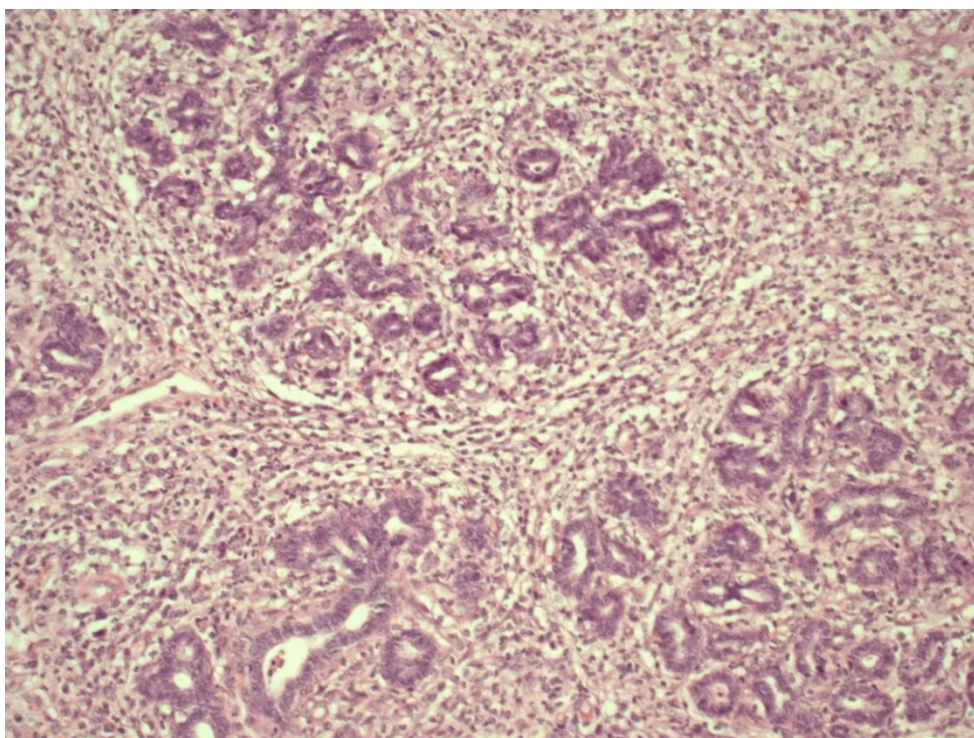


**Joonis 25.** Piimajuhade kartsinoom koeral (hematoksüliin-eosiin, suurendus 200x)





**Joonis 26.** Piimajuhade ektaasia koeral (hematoksülin-eosiin, suurendus 200x)



**Joonis 27.** Piimanäärme põletikuline kartsinoom koeral (hematoksülin-eosiin, suurendus 200x)

Põletikuline kartsinoom (Joonis 27) on piimanäärme kasvaja kliiniline nimetus, mida iseloomustab kiire teke, turse, erüteem, tihkestumine ja lokaalne temperatuuri tõus koos või ilma nodulaarsete muutusteta. Histoloogiliselt kirjeldatakse erinevaid eriti pahaloolumulisi piimanäärme neoplaasiaid. Nimetatud kasvaja histoloogiliseks tunnuseks on kasvajarakkude invasioon nahas leiduvate lümfisoonte valendikesse, kus nad esinevad embolitena. Lümfisoonte ummistumine põhjustabki raskekujulise turse. (Goldschmidt *et al.* 2011)

Definiitivse diagnoosi saamiseks on vajalik küll patohistoloogiline uuring, kuid käesoleva töö alusel on võimalik analüüsida uudismoodustiste kliiniliste tunnuste võimalikke seoseid maliigsusega. Kõik kasvajakasvud, mille puhul oli kirjeldatud selle piirkonna naha alopeetsia, sügeluse või haavandumise olemasolu, olid pahaloolumulise diagnoosiga (Joonised 14A ja 14B). Väga väikese arvu juhtude tõttu ei olnud see korrelatsioon statistiliselt oluline. Pooltel karvakaoga ning ainsal sügelusega juhtumil oli ühtlasi tegu haavandumisega, millest olid tõenäoliselt teised tingitud. Näiteks nahaprobleemidega võrreldes ei ole alopeetsia piimanäärme uudismoodustiste korral kuigi oluline kliiniline näitaja ning info selle kohta talletati peamiselt põhjusel, et saatekirja vormil oli vastav lahter. Samuti on tõuti piirkonna normaalne karvakasv üsna varieeruv ning seega ei pruugi kadu olla nii selgelt märgatav kui näiteks haavandumise puhul. Kirjanduse alusel loetakse haavandumist selgelt pahaloolumulisusele viitavaks faktoriks (Hellmen *et al.* 1993). Samuti on võimalik uudismoodustise esmasel ülevaatusel mingeid järeldusi teha selle suuruse alusel. Läbiviidud uurimustöös sai kinnitust pahaloolumulisuse tõenäosuse suurenemine tuumori diameetri kasvades (Joonis 11). Läbimõõtu peetakse üheks olulisemaks kliiniliseks prognostiliseks faktoriks. Nii Maailma Terviseorganisatsiooni poolt publitseeritud kasvajakasvade klassifikatsiooni kui ka selle modifitseeritud versiooni järgi prognoosi arvestamisel on tähtsaks teguriks moodustise suurus (Sorenmo *et al.* 2011). Statistilise analüüsi käigus selgus, et laboris diagnoositi 4,6 cm läbimõõduga kasvajakasvud 95%-lise tõenäosusega pahaloolumulisteks. Samas oli suurima healoomulise kasvaja diameeter koguni 10 cm. Tihti on suuremad neoplaasiad haavandunud seoses vastuvõtlikkusega traumadele (Tumors in... 2017: 724). Kokkuvõtvalt ei ole võimalik nii suuremõõdulise kasvaja ega ka selle haavandumise korral täie kindlusega väita, et tegemist on pahaloolumulise protsessiga. Tulemustest lähtudes ei ole ka uudismoodustise konsistentsi alusel võimalik eeldada hea- või pahaloolumulist muutust. Lisaks puudus statistiliselt oluline seos pahaloolumulisuse ja mitme neoplaasia samaaegse esinemise vahel (Joonis 13). Samaaegselt esinevad piimanäärme tuumorid võivad olla oma olemuselt erinevad ning arvatakse, et mitme tuumori esinemisel puudub korrelatsioon prognoosiga (Small Animal...

2013: 814). Samaaegselt mitme moodustise esinemine oli 192 koerast saatekirjal ära mainitud kokku 62 korral, mis teeb alla kolmandiku kõigist kaasatud loomadest (Joonis 7). Kirjanduse andmetel võib avastamise hetkel kasvajaid olla mitu orienteeruvalt kuni 70%-l koertest (Sorenmo *et al.* 2009). Tegemist on ligi kahekordse vahega, mille tõenäolisemateks põhjusteks võivad olla puudulik saatekirjade täitmine ja mittetäielik looma kliiniline ülevaatus. Kui andmed viitaksid uudismoodustiste eemaldamisele varajases arengufaasis, siis oleks tõenäoliselt võimalik ka harvem mitme moodustise samaaegne esinemine. Meie uuringu tulemustele tuginedes on see pigem ebatõenäoline. Olenemata asjaolust, et teatud kliinilised tunnused võivad pahaloomulisusele viidata, võib kokkuvõttes ikkagi väita, et neoplaasiate olemuse kohta ei ole võimalik põhjanevaid järeldusi teha ilma patohistoloogilise uuringuta. Ka kirjandusandmed viitavad asjaolule, et olenemata ükskõik kui tugevast kahtlusest, ei saa enne koeproovi histoloogilist uurimist väita pahaloomulisuse olemasolu (Holland-Frei... 2010: 475).

Uuringus osalenud 192-st koerast olid tõugudest enim esindatud taksid, kellele järgnesid vastavalt saksa lambakoerad, kuldseid retriiverid ning Yorkshire'i terjerid (Joonis 2). Varasemate uuringute tulemustes on loetletud erinevaid tõuge, kelle eelsoodumus piimanäärme neoplaasiate tekkele on tõestust saanud – eelnevalt mainitud koeratõugudest figureerivad nende hulgas regulaarselt kõik kolm peale kuldse retriiveri (Kirk's Current... 2014: 375). Suuremal hulgal jõudis laborisse proove ka segaverelistelt koertelt ning samuti erinevatelt spanjelitelt. Inglise springerspanjelitel ja kokkerspanjelitel on täheldatud keskmisest enam piimanäärme tuumoreid (Kirk's Current... 2014: 375). Siiski on siinkohal keeruline kirjandusega paralleele tõmmata, sest spanjelite täpne tõunimetus oli jäänud tihti saatekirjal märkimata.

Et adekvaatselt hinnata konkreetsete tõugude riski piimanäärme kasvajaaliste protsesside tekkele, on oluline teada nende osakaalu kogupopulatsioonist. Näiteks on tehtud analoogset statistilist analüüsi kindlustusfirmade andmebaaside põhjal (Egenvall *et al.* 2005). Käesoleva töö autor leiab siiski, et kõige ülevaatlikuma info koerte tõugude proportsiooni kohta võiks saada lemmikloomaregistritest, kuhu kantakse kiibistatud loomad olenemata nende vanusest. Kindlustatud koerte põhjal uurimustööd tehes oleks eeliseks küll see, et samast kohast on võimalik koguda kõik vajalikud andmed, aga suureks puuduseks on asjaolu, et Eestis kindlustatakse koeri vaid teatud eani, kuid piimanäärme uudismoodustised tekivad reeglina alles keskealistel või vanematel koertel.



Kuldsete retriiverite suurem esindatus uurimustöö andmebaasis võrreldes lemmiklooma-registritega võib tuleneda ka lihtsalt juhusest, kuid segavereliste koerte madalam protsent viitab ilmselt nende harvemale arsti juurde sattumisele või väiksemale piimanäärme kasvajate tekke ohule (Joonis 17). Varasemalt on segavereliste koerte puhul jõutud järeldusele, et neil on madalam riskitase nimetatud terviseprobleemi suhtes (Zatloukal *et al.* 2005). Takside kolme-neljakordne üleesindatus viitab selgelt antud tõul kõrgemale piimanäärme moodustiste tekkimise tõenäosusele. Yorkshire'i terjerite ja saksa lambakoerte enam-vähem võrdne osakaal nii mõlemas registris kui ka kogutud andmetes võib näidata keskmist riskitaset. Märkimist väärib veel asjaolu, et analoogsed protsentvõrdlused chihuahuel, labradori retriiveritel, Jack Russelli terjeritel ja prantsuse bulldogidel, keda esines 192 koera hulgas vastavalt vaid 3, 2, 1 ja 1, viitaksid neil tõugudel pigem madalamale neoplaasiate esinemise riskile piimanäärmes, sest tegemist on Eestis laialdaselt levinud tõugude esindajatega. Siiski ei saa seda seost võrdlemisi väikese valimi tõttu pidada statistiliselt oluliseks.

Uuringus osalenud takside suhteliselt suur hulk (umbes veerand koguvalimist) võimaldab teha mõningaid järeldusi. Võrreldes takside andmeid teiste sagedasemalt esindatud tõugude omadega, on täheldatavad teatavad iseärasused. Piimanäärme uudismoodustistega koerte keskmised vanused on üldjuhul suhteliselt sarnased, küll on aga selgelt erinevad kasvajate suurused. Kui taksidel (Tabel 3) on keskmine healoomulise moodustise diameeter 1,0 cm ja pahaloolumulise läbimõõt 3,0 cm, siis näiteks saksa lambakoortel on isegi healoomulised muutused keskmiselt suuremad (3,4 cm), rääkimata pahaloolumulistest kasvajatest (keskmine 4,4 cm). Takside moodustiste pahaloolumulise osakaal oli sarnane kogu valimi keskmisega, kuid diameeter, millest alates oli 90%-lise tõenäosusega tegemist pahaloolumulise protsessiga, oli neil väiksekasvulise tõuna võrreldes ülejäänud koertega 3,1 cm võrra väiksem. See viitab asjaolule, et väiksematel koortel leiduvad pahaloolumulised kasvajad võivad üldjuhul olla tunduvalt väiksemad võrreldes suurekasvuliste koertega. Olukorra täpsemaks hindamiseks paigutati kõik uuringus olnud tõukoerad ühte kolmest suurusklassist ning nende uudismoodustiste keskmisi diameetreid omavahel võrreldes (Tabel 4) ilmnes, et läbimõõt oli tõepoolest koera kehakaaluga korrelatsioonis. Seos ei osutunud võrdlemisi väikese valimi ning kasvajate suuruste ulatusliku varieeruvuse (Joonis 6) tõttu statistiliselt oluliseks. Siiski määratakse prognoosi arvestamisel kasvaja raskusaste kõigil tõugudel täpselt samade näitajate järgi (Withrow and... 2013: 541). Käesoleva töö autor leiab, et ideaalis tuleks erinevas kaalus koertele välja töötada spetsiaalsed hindamiskriteeriumid, sest tundub

loogiline, et näiteks teise raskusastme viie sentimeetrise läbimõõduga kasvaja võiks tähendada gigantitõu esindajal oluliselt paremat prognoosi kui kääbustõu omal. Samas ei ole see ilmtingimata vajalik, kuna reeglina peetakse kasvaja raskusastme põhjal saadavat prognostilist infot suhteliselt usaldusväärseks (Sorenmo *et al.* 2011).

## KOKKUVÕTE

Käesoleva uurimuse eesmärgiks oli analüüsida koerte piimanäärme uudismoodustiste omadusi ja nende seoseid võimalike riskiteguritega ning võrrelda Eesti tulemusi analoogse teadustööga maailmas. Statistilise analüüsi käigus üritati välja selgitada 192-l uuringusse kaasatud koeral diagnoositud 203 moodustise kliiniliselt ja histoloogiliselt kindlaks tehtud omaduste seoseid vanuse, soo ja tõuga.

Uurimustöö tulemused on üldjuhul kooskõlas kirjandusandmetega. Piimanäärme neoplaasiatega koerad olid reeglina vähemalt keskealised ning patohistoloogilise diagnoosi paneku hetkel oli nende vanuseks keskel läbi 9 aastat. Sai kinnitust, et peamiselt on tegemist steriliseerimata emaste koerte terviseprobleemiga, kelle hulk koguvalimist oli rohkem kui kaks kolmandikku. Ovariohüsterektoomia kaitsev roll väljendus ka esimeste moodustiste veidi hilisemas eas tekkimisenä ja nende natuke väiksema läbimõõduna. Kasvaja suur diameeter ning haavandumine olid sarnaselt kirjandusandmetele maliigsuse indikaatoriteks. Ainukesed statistiliselt olulised seosed esinesid uudismoodustise läbimõõdu ja maliigsuse ( $p < 0,001$ ) ning pahaloomulisuse ja koera vanuse ( $p = 0,011$ ) vahel. Sarnaselt kirjandusallikatele suurenes mõlema kasvades ka vähi olemasolu tõenäosus. Siiski võib kirjandusele ja ka käesolevale tööle tuginedes väita, et definitiivseks diagnoosiks on vajalik histoloogiline uuring.

Peamine kõrvalekalle valdava osa analoogsete töödega seisnes pahaloomuliste kasvajate suhteliselt kõrges osakaalus. Meie uuringus olevatest moodustistest oli neid 65,5%, kuid reeglina on raporteeritud healoomulistega umbes võrdset diagnoosimist. Samas võib see protsent olla piirkonniti väga kõikuv ning erinevates teadustöodes on kirjeldatud esinemist 20 ja 80% vahel. Tõenäoliselt väikese valimi tõttu ei leitud käesolevas uuringus seost ka koera kehakaalu ja tema esimese kasvaja tekkimise aegse vanuse vahel. Üldine arvamus on siiski, et suurematel koertel arenevad tuumorid välja nooremas eas.

Viie aasta jooksul uuritud proovidest diagnoositi enim tubulaarseid (kokku 20 juhtu), tubulopapillaarseid (20) ja kompaktseid (15) kartsinoome. Healoomulistest kasvajatest leidis kõige rohkem kombineeritud adenoomi (15), juhadesiseseid papillaarseid adenoomi

(11) ning segatüüpi kasvajaid (11). Hüper- ja düsplaasiatest olid sagedasemalt esindatud piimajuhade ektaasia (6) ning epiteliioos (4).

Valimisse sattus tõugude osas kõige rohkem takse, kellele järgnesid segaverelised koerad. Samuti oli saksa lambakoeri, kuldseid retriivereid ning Yorkshire'i terjereid võrdlemisi arvukalt. Võrreldes tõugude lõikes Eesti lemmikloomaregistritesse kantud koerte osakaalu töösse kaasatud juhuvalimiga, ilmnes taksidel selge eelsoodumus piimanäärme neoplaasiate tekkele. Saksa lambakoerte riskitase võib uuringu järgi olla umbes keskmine ning segaverelistel sellest mõningal määral madalam. Võib aimata, et ka Eestis elavatel labradori retriiveritel, chihuahuadel, Jack Russelli terjeritel ja prantsuse buldogidel on piimanäärme kasvajaliste protsesside arenguks väiksem tõenäosus. Põhjendatud oleks suurema valimiga sarnastel põhimõtetel läbiviidud uuring, kui sooviksime täpsemalt tõugude lõikes olukorda hinnata.

Üheks huvitavamaks töö käigus tehtud tähelepanekuks oli asjaolu, et kõrgema kehakaaluga koertel esinenud uudismoodustised olid üldjuhul selgelt suuremad kergemate loomade omadest. Sarnane tulemus ilmnes ka ainult pahaloomuliste kasvajate diameetrit ja patsiendi suurusi võrreldes. Neoplaasia läbimõõtu peetakse oluliseks prognostiliseks faktoriks, aga samas kasutatakse praktikas kasvajale raskusastme omistamisel iga tõu puhul täpselt samu hindamiskriteeriumeid. Käesoleva töö autor leiab, et täpsema prognoosimise eesmärgil tuleks koertele välja töötada uus tõu- või vähemalt massipõhine süsteem. Kahtlemata vajaks see põhjalikke analoogseid uuringuid.

Positiivseks võib pidada igal aastal suurenenud laborisse saadetud piimanäärme moodustiste hulka, mis näitab tõenäoliselt pigem Eesti veterinaarmeditsiini arengut, mitte kasvajate esinemissageduse tõusu. Negatiivse poole pealt viitavad neoplaasiate suhteliselt suur diameeter ning kõrge pahaloomulisuse protsent ravi hiljaks jäämisele. Samas on tegemist ennetatava terviseprobleemiga. Seega on autori arvates hetkeolukorrast tulenevalt uutest selleteemalistest uuringutest olulisem piimanäärme kasvajate kohta teadlikkuse tõstmine Eesti ühiskonnas.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. **Andrade, F. H. E., Figueiroa, F. C., Bersano, P. R. O., Bissacot, D. Z., Rocha, N. S.** (2010). Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. – *Diagnostic Pathology*. Vol. 5, pp. 45–49.
2. **Aunapuu, M.** (2016). Veterinaarhistoloogia: Õpik kõrgkoolidele. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus. 501 lk.
3. **Benavente, M. A., Bianchi, C. P., Aba, M. A.** (2016). Canine mammary tumors: risk factors, prognosis and treatments. – *Journal of Veterinary Advances*. Vol. 6, pp. 1291–1300.
4. **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**, 3rd edition. (2011). /Eds. J. M. Dobson, B. D. X. Lascelles. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. 376 pp.
5. **Cassali, G. D., Gobbi, H., Malm, C., Schmitt, F. C.** (2007). Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. – *Cytopathology*. Vol. 18, pp. 191–196.
6. **Cassali, G. D., Lavalle, G. E., de Nardi, A. B., Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Alessi, A. C., Daleck, C. R., Salgado, B. S., Fernandes, C. G., Sobral, R. A., Amorim, R. L., Gamba, C. O., Damasceno, K. A., Auler, P. A., Magalhães, G. M., Silva, J. O., Raposo, J. B., Ferreira, A. M. R., Oliveira, L. O., Malm, C., Zuccari, D. A. P. C., Tanaka, N. M., Ribeiro, L. R., Campos, L. C., Souza, C. M., Leite, J. S., Soares, L. M. C., Cavalcanti, M. F., Fonteles, Z. G. C., Scuch, I. D., Paniago, J., Oliveira, T. S., Terra, E. M., Castanheira, T. L. L., Felix, A. O. C., Carvalho, G. D., Guim, Thomas. N., Guim, Tainã. N., Garrido, E., Fernandes, S. C., Maia, F. C. L., Dagli, M. L. Z., Rocha, N. S., Fukumasu, H., Grandi, F., Machado, J. P., Silva, S. M. M. S., Bezerril, J. E., Frehse, M. S., de Almeida, E. C. P., Campos, C. B.** (2011). Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. – *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. Vol. 4, pp. 153–180.
7. **Chang, S.-C., Chang, C.-C., Chang, T.-J., Wong, M.-L.** (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 227, pp. 1625–1629.
8. **Cleary, M. P., Grossmann, M. E., Ray, A.** (2010). Effect of obesity on breast cancer development. – *Veterinary Pathology*. Vol. 47, pp. 202–213.

9. **Egenvall, A., Bonnett, B. N., Öhagen, P., Olson, P., Hedhammer, Å., von Euler, H.** (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. – *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 69, pp. 109–127.
10. **Elston, C. W., Ellis, I. O.** (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. – *Histopathology*. Vol. 19, pp. 403–410.
11. **Ernits, E., Nahkur, E.** (2011). Koduloomade anatoomia VII-2: Kuse-suguelundid. Endokriinnäärmed. Tartu: Eesti Maaülikool. 168 lk.
12. **Gobello, C., Corrada, Y.** (2001). Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach. – *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition-*. Vol. 23, pp. 705–710.
13. **Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., Zappulli, V.** (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. – *Veterinary Pathology*. Vol. 48, pp. 117–131.
14. **Hellmen, E., Bergstrom, R., Holmberg, L., Spangberg, I.-B., Hansson, K., Lindgren, A.** (1993). Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. – *Veterinary Pathology*. Vol. 30, pp. 20–27.
15. **Hermo, G. A., Turic, E., Angelico, D., Scursoni, A. M., Gomez, D. E., Gobello, C., Alonso, D. F.** (2011). Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally advanced canine mammary carcinoma and its relation to histologic grade. – *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 47, pp. 21–27.
16. **Holland-Frei Cancer Medicine**, 8th edition. (2010). /Eds. W. K. Hong, R. C. Bast Jr, W. N. Hait, D. W. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, J. F. Holland, E. Frei III. Shelton: People's Medical Publishing House–USA. 2048 pp.
17. **Hughes, J. M. L.** (2008). Anaesthesia for the geriatric dog and cat. – *Irish Veterinary Journal*. Vol. 61, pp. 380–387.
18. **Karayannopoulou, M., Lafioniatis, S.** (2016). Recent advances on canine mammary cancer chemotherapy: a review of studies from 2000 to date. – *Revue de Médecine Vétérinaire*. Vol. 167, pp. 192–200.
19. **Kirk's Current Veterinary Therapy**, 15th edition. (2014). /Eds. J. D. Bonagura, D. C. Twedt. St. Louis: Elsevier. 1456 pp.
20. **Marconato, L., Romanelli, G., Stefanello, D., Giacoboni, C., Bonfanti, U., Bettini, G., Finotello, R., Verganti, S., Valenti, P., Ciaramella, L., Zini, E.** (2009). Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 235, pp. 967–972.
21. **Misdorp, W.** (1988). Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. – *Veterinary Quarterly*. Vol. 10, pp. 26–33.

22. **Moe, L.** (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. – *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*. Vol. 57, pp. 439–443.
23. **Morris, J. S., Dobson, J. M., Bostock, D. E., O’Farell, E.** (1998). Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. – *The Veterinary Record*. Vol. 142, pp. 656–658.
24. **Novosad, C. A.** (2003). Principles of treatment for mammary gland tumors. – *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. Vol. 18, pp. 107–109.
25. **Otoni, C. C., Rahal, S. C., Vulcano, L. C., Ribeiro, S. M., Hette, K., Giordano, T., Doiche, D. P., Amorim, R. L.** (2010). Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. – *Acta Veterinaria Scandinavia*. Vol. 52, pp. 20–29.
26. **Paoloni, M. C., Khanna, C.** (2007). Comparative oncology today. – *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 37, pp. 1023–1032.
27. **Pereira, C. T., Rahal, S. C., Balieiro J. C. de C., Ribeiro, A. A. C. M.** (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? – *Anatomia, Histologia, Embryologia*. Vol. 32, pp. 282–290.
28. **Pereira, C. T., Marques, F. L. N., Williams, J., de Martin, B. W., Bombanato, P. P.** (2008). Tc-labeled dextran for mammary lymphoscintigraphy in dogs. – *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 49, pp. 487–491.
29. **Perez-Alenza, M. D., Rutterman, G. R., Peña, L., Beynen, A. C., Cuesta, P.** (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 12, pp. 132–139.
30. **Perez-Alenza, M. D., Peña, L., del Castillo, N., Nieto, A. I.** (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. – *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 41, pp. 287–291.
31. **Perez-Alenza, M. D., Tabanera, E., Peña, L.** (2001). Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 219, pp. 1110–1114.
32. **Peña, L., de Andres, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., Perez-Alenza, M. D.** (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. – *Veterinary Pathology*. Vol. 50, pp. 94–105.
33. **Rasotto, R., Zappulli, V., Castagnaro, M., Goldschmidt, M. H.** (2012). A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. – *Veterinary Pathology*. Vol. 49, 330–340.

34. **Rivera, P., Melin, M., Biagi, T., Fall, T., Häggström, J., Lindblad-Toh, K., von Euler, H.** (2009). Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. – *Cancer Research*. Vol. 69, pp. 8770–8774.
35. **Rivera, P.** (2010). Biochemical markers and genetic risk factors in canine tumors. (PhD thesis). Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala.
36. **Saba, C. F., Rogers, K. S., Newman, S. J., Mauldin, G. E., Vail, D. M.** (2007). Mammary gland tumors in male dogs. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 21, pp. 1056–1059.
37. **Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., Romero, L.** (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002–2012: a growing animal health problem. – *PLoS ONE*. Vol. 10, pp. 282–297.
38. **Sangha, S., Singh, A., Sood, N. K., Gupta, K.** (2011). Specificity and sensitivity of cytological techniques for rapid diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of canine mammary gland. – *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. Vol. 4, pp. 13–22.
39. **Schafer, K. A., Kelly, G., Schrader, R., Griffith, W. C., Muggenburg, B. A., Tierney, L. A., Lechner, J. F., Janovitz, E. B., Hahn, F. F.** (1998). A canine model of familial mammary gland neoplasia. – *Veterinary Pathology*. Vol. 35, pp. 168–177.
40. **Schneider, R., Dorn, C. R., Taylor, D. O. N.** (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. – *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 43, pp. 1249–1261.
41. **Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W., Nolte, I.** (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 20, pp. 1184–1190.
42. **Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R., Mischke, R.** (2009). Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. – *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 38, pp. 521–528.
43. **Small Animal Surgery**, 4th edition. (2013). /Eds. T. W. Fossum, C. W. Dewey, C. V. Horn, A. L. Johnson, C. M. MacPhail, M. G. Radlinsky, K. S. Schulz, M. D. Willard. St. Louis: Elsevier. 1640 pp.
44. **Sonnenschein, E. G., Glickman, L. T., Goldschmidt, M. H., McKee, L. J.** (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. – *American Journal of Epidemiology*. Vol. 133, pp. 694–703.
45. **Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H.** (2000). Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 14, pp. 266–270.



46. **Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A.-M., Langeland, M., Mongil, C. M., Grondahl, A. M., Teige, J., Goldschmidt, M. H.** (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. – *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 7, pp. 162 – 172.
47. **Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., Goldschmidt, M. H.** (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. – *Veterinary Pathology*. Vol. 48, pp. 85–97.
48. **Stovring, M., Moe, L., Glattre, E.** (1997). A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. – *APMIS*. Vol. 105, pp. 590–596.
49. **Zatloukal, J., Lorenzová, J., Tichý, F., Nečas, A., Kecová, H., Kohout, P.** (2005). Breed and Age as Risk Factors for Canine Mammary Tumours. – *Acta Veterinaria Brno*. Vol. 74, pp. 103–109.
50. **Tehver, J., Hussar, P., Hussar, Ü., Suuroja, T.** (2007). Erihistoloogia. Tartu: Halo Kirjastus. 409 lk.
51. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 6th edition. (2013). /Ed. D. E. Thrall. St. Louis: Elsevier. 864 pp.
52. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals, 1st edition. (1980). /Ed. Owens, L. N. Genf: World Health Organization. 53 pp.
53. Tumors in Domestic Animals, 5th edition. (2017). /Ed. D. J. Meuten. Ames: Wiley. 1000 pp.
54. **Tuohy, J. L., Milgram, J., Worley, D. R., Dernell, W. S.** (2009). A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. – *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 7, pp. 81–91.
55. **Uva, P., Aurisicchio, L., Watters, J., Loboda, A., Kulkarni, A., Castle, J., Palombo, F., Viti, V., Mesiti, G., Zappulli, V., Marconato, L., Abramo, F., Ciliberto, G., Lahm, A., La Monica, N., de Rinaldis, E.** (2009). Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. – *BMC Genomics*. Vol. 10, pp. 135–154.
56. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th edition. (2013). /Eds. S. J. Withrow, D. M. Vail, R. L. Page. St. Louis: Elsevier. 768 pp.

## **An overview of canine mammary tumors in Estonia**

### **SUMMARY**

The purpose of this retrospective study was to describe the incidence and clinical risk factors of canine mammary tumors in Estonia. During a five-year period 203 samples were obtained from 192 dogs and histopathologically diagnosed at the laboratory of the Department of Basic Veterinary Sciences and Population Medicine, Institute of Veterinary Medicine and Animal Sciences of the Estonian University of Life Sciences. Data concerning the dogs' age, sex, spay status and breed were collected. The size and number of mammary tumors as well as their characteristics were recorded. Statistical analysis was performed using MS Excel 2013 and R 3.2.3 in order to find correlations between potential risk factors and different types of neoplasms.

The results of this survey were generally in accordance with previously conducted studies. The affected dogs are usually middle-aged or older. The median age of dogs at the time of diagnosis was 9.0 years, while the ones with cancer were on average older than the rest (9.2 versus 8.7 years). It has been widely reported that unspayed female dogs are more likely to develop mammary tumors. In this study, more than two thirds of the dogs were intact females. Although the timing of the procedure was unknown, ovariohysterectomy was shown to have a somewhat protective influence in addition to prevention as the neoplasms of spayed dogs were slightly smaller on average and appeared at a later age. A large diameter and ulceration were signs of malignancy according to other authors and the present study likewise. Benign tumors were significantly smaller than malignant ones (1.4 versus 3.4 cm),  $p < 0.001$ . Similarly to previous surveys, the correlation between age of onset and malignancy of the neoplasm was statistically significant,  $p = 0.011$ . Although some signs might indicate malignancy, histopathology is required for definitive diagnosis – some benign neoplasms had a large diameter also.

The crude incidence of malignant neoplasms was 65.5%, which is higher than other authors have reported in general. However, in different studies 20–80% of canine mammary neoplasms submitted for surgical pathology evaluation are diagnosed as malignant. Most likely due to relatively small sample size, no correlation between the weight of the dog and time

of onset was found. In previous studies it was concluded that larger breeds tend to be younger than smaller breeds when they are diagnosed.

Tubular (20 cases), tubulopapillary (20) and solid (15) carcinoma were among the most frequently confirmed malignant neoplasms followed by benign complex adenomas (15), intraductal papillary adenomas (12) and mixed tumors (11). Duct ectasia (6) and epitheliosis (4) were the most commonly diagnosed nonneoplastic disorders.

Dachshunds, German shepherds, golden retrievers, Yorkshire terriers were the most represented breeds in our survey. Mongrels were also found to have been affected frequently. The prevalence of these breeds was compared to data (microchip records) from nation-wide pet registries. A considerably high predisposition to neoplasms of the mammary gland was found in dachshunds. According to the present study, mongrels, Labrador retrievers, Chihuahuas, Jack Russell terriers and French bulldogs might have a decreased risk for mammary tumors. Future research is warranted to determine the risk levels of different breeds. Dividing all purebred dogs into three categories according to the average weight of the breed enabled us to compare tumor characteristics of different sized dogs. Although not significantly, the neoplasms of bigger dogs were noted to have been considerably larger. The size of the tumor is one of the most consistently reported factors to be associated with prognosis. Additionally, it is taken into account when canine mammary tumors are staged and the same staging system is used for all breeds at the moment. The author of this study believes that more accurate prognostic information would become available if the system was altered according to the size or breed of the dog. This would require extensive research to be carried out on separate breeds.

The quantity of submitted samples increased every year. It is likely to represent improvements in veterinary care in Estonia rather than a growing incidence of neoplastic disease. Nonetheless, the average size and malignancy of neoplasms indicates that a considerable amount of patients were not treated in time for a favourable prognosis. At the same time, canine mammary tumors are considered to be mostly avoidable. Therefore, raising general awareness of canine mammary tumors as a serious health issue might be more important at this time in Estonia rather than conducting new research. However, future surveys are still warranted as canine and human mammary tumors share many characteristics and the exact etiology remains unknown.

**Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendajate kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta**

Mina, Martin Karindi, sünniaeg 15.04.1990,

1. annan Eesti Maaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud lõputöö

Ülevaade koerte piimanäärme uudismoodustistest Eestis,

mille juhendajad on Tõnu Järveots, Tanel Kaart ja Ivar Blank,

1.1. salvestamiseks säilitamise eesmärgil,

1.2. digiarhiivi DSpace lisamiseks ja

1.3. veebikeskkonnas üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Lõputöö autor \_\_\_\_\_

(allkiri)

Tartu, \_\_\_\_\_

(kuupäev)

---

**Juhendajate kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta**

Luban lõputöö kaitsmisele.

\_\_\_\_\_  
(juhendaja nimi ja allkiri)

\_\_\_\_\_  
(kuupäev)

\_\_\_\_\_  
(juhendaja nimi ja allkiri)

\_\_\_\_\_  
(kuupäev)

\_\_\_\_\_  
(juhendaja nimi ja allkiri)

\_\_\_\_\_  
(kuupäev)

